FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N° 679

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel SERVEL de COSMI

né le 26 Novembre 1930 à Paris (VI°)

Présentée et soutenue publiquement le : 1960

A PROPOS D'UN CAS D'ANEMIE HEMOLYTIQUE CONGENITALE SANS MICROSPHEROCYTOSE.

Président : Mr. Maurice LAMY, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel SERVEL de COSMI

né le 26 Novembre 1930 à Paris (VI°)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'ANEMIE HEMOLYTIQUE CONGENITALE SANS MICROSPHEROCYTOSE.

Président : Mr. Maurice LAMY, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Profr à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Laribolsière)	SÉZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERCBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. pr. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.,), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père, qui sera toujours pour moi un exemple,

A ma mère, en témoignage d'affection,

A ma femme et à ma fille,

A toute ma famille.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538125_0022

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY,

Professeur de clinique génétique à

la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades,

Commandeur de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse,

qu'il soit assuré de notre très profond respect.

A Monsieur Le Docteur Guy SEILLE

Membre d' Académie de Chirurgie

Chirurgien de l'Hôpital BEAUJON

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a conseillé paternellement pendant toutes nos études
et qui grâce à son sens clinique,
a été à l'origine de cette thèse,

en témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MALASSENET

Chef de Laboratoire au Centre National
de Transfusion Sanguine.

Son aide nous a été précieuse dans
l'élaboration de ce travail auquel
il a largement contribué.

Qu'il soit ici remercié.

- INTRODUCTION -

A côté des grandes formes d'anémies hémolytiques congénitales, la sphérocytose de MINKOWSKI-CHAUFFARD, la thalassémie, les hémoglobinopathies dont la plus importante est la drépanocytose, l'elliptocytose, on connait depuis assez longtemps des cas isolés d'anémies hémolytiques congénitales qu'on ne peut rapporter à ces affections qu'avec difficulté. Si certains cas n'en représentent,sans doute, que des formes atypiques ou minimes ou encore hétérozygotes, d'autres cas leur sont incontestablement irréductibles et ont été groupés sous le terme d'anémie hémolytique congénitale non microsphérocytaire.

Dans sa thèse de 1956 CABANES recensait dans la littérature médicale mondiale 47 cas de cette affection qui semble donc n'avoir été que peu fréquemment rencontrée depuis sa première description en 1939 par THOMPSON. Cet auteur, en effet, apportait un groupe de 7 cas et bien qu'il y ait probablement compris quelques cas différents, il en déduisait déjà les caractères principaux de cette anémie hémolytique :

Le caractère familial de l'affection.
La fragilité globulaire normale.
L'absence de microsphérocytose.
L'inefficacité de la splénectomie.

HADEN en 1947 insistait sur l'existence de ponctuations basophiles dans les hématies, chez les sujets d'une de ses familles étudiées. MOTULSKY et CROSBY, en 1954, après étude familiale s'attachèrent à l'aspect génétique du problème; pour ces auteurs cette anémie hémolytique se transmettrait comme un caractère mendélien dominant, mais avec pénétrance incomplète du gène, ce qui expliquerait les cas nombreux où la maladie ne peut être retrouvée chez les ascendants.

SELWYN et DACIE en 1954 après étude de l'autohémolyse des hématies à l'incubation à 37º pendant 24 et 48 heures décrivaient deux types :

Dans le type I l'autohémolyse était normale.
Dans le type II elle était fortement augmentée.

Dans les cas où elle a été étudiée, soit par la méthode des transfusions croisées, soit par le marquage au chrome radioactif, la durée de survie était fortement abrégée; par la première méthode on trouvait des temps de 12 à 17 jours (CROSBY MOTULSKY); par la seconde on notait la disparition de 50 % des hématies en 6 à 9 jours (KRIVIT , SIPERTERGN).

Jusqu'à présent aucun test pathognomonique de cette affection n'a encore été trouvé et l'anémie hémolytique congénitale sans microsphérocytose ne se distingue toujours des autres anémies hémolytiques congénitales que par des caractères négatifs:

- d'une part l'absence d'hémoglobine anormale et d'hématies de formes anormales la distinguent de la thalassémie, de la drépanocytose et de l'elliptocytose.
- d'autre part la résistance globulaire normale, l'absence de microsphérocytose, l'inneficacité de la splénectomie, la distinguent de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, dont le tableau clinique est pourtant voisin.

Cependant, dans quelques cas furent parfois rencontrés des microsphérocytes. Ainsi dans 2 cas de KAPLAN et ZUELZER, quelques rares microsphérocytes furent rencontrés à plusieurs reprises et même, dans un cas, au cours d'une crise d'hémolyse, apparut une microsphérocytose avec diminution nette de la résistance globulaire.

Aussi en l'absence de test hématologique pathognomonique a-t-on pu se demander s'il s'agissait vraiment d'une anémie hémolytique congénitale prenant place à côté des autres, ou si ces cas ne représentaient pas des formes cliniques ou des formes de passages.

Bien caractéristiques à cet égard sont les thèses de VIDAL et de CABANES toutes deux inspirées par le Professeur LAMY.

Dans la première en effet, VIDAL ajoute quelques cas personnels à la littérature concernant les anémies hémolytiques congénitales atypiques. Il cherche à départager les cas qui peuvent éventuellement se rattacher aux autres anémies hémolytiques congénitales bien connues et les cas qui ne peuvent entrer dans ces cadres.

Au contraire dans la seconde CABANES réunit 47 cas de la littérature considérés comme se rapportant tous à une même affection autonome et bien définie : l'anémie hémolytique congénitale non microsphérocytaire.

Depuis la thèse de CABANES quelques cas sont encore venus s'ajouter à ceux déjà connus.

- HORSFALL en 1956 décrit l'histoire d'un enfant qui naquit avec un ictère et qui fut splénectomisé à l'âge de 7 mois. Il restait en bonne santé apparente sans vérification hémato-

logique jusqu'à l'âge de 6 ans où l'examen du sang montrait une anémie hémolytique intense, sans hémoglobine anormale ni sphérocytose, avec résistance osmotique globulaire normale. Au point de vue familial les deux parents et une soeur étaient normaux; le premier enfant était jaune à la naissance et mourut à 3 ans d'anémie; le quatrième avait présenté une anémie grave après la naissance, avec fragilité osmotique normale et mourut à un an malgré la splénectomie. Enfin la grand-mère maternelle présentait des anomalies hématologiques.

- KRIVIT publie en 1956 deux cas : le premier concerne une petite patiente suivie pendant 6 ans. L'affection avait commencé le jour de la naissance par un ictère avec anémie et hépatomégalie. Le développement était satisfaisant malgré l'anémie hémolytique avec en permanence, un taux d'hémoglobine et de réticulocytes aux environs respectivement de 7 gr % et de 20 %. Chez le second enfant l'anémie hémolytique ne fut découverte qu'à l'âge de 3 mois et entraina à deux reprises la splénectomie. Dans les deux cas la survie des hématies fut étudiée et présentait quelques particularités; aucune anomalie ne put être décelée à l'examen des parents et des collatéraux.

- SMILEY (1956) observe sur 5 ans, deux enfants, dont les premières manifestations étaient apparues entre 6 et 18 mois. Des examens furent faits systématiquement et périodiquement. Tous deux se présentaient essentiellement comme des crises de pâleur avec léthargie et hépatosplénomégalie. La splénectomie chez l'enfant le plus jeune, ne fut pratiquée, qu'après un long délai d'observation de ses effets chez le premier enfant. Dans cette observation, de nombreux faits intéressants retiennent l'attention. Dans cette famille de canadiens français, sur 3 générations, 135 membres furent examinés (voir plus loin le tableau généalogique qui exclue 80 membres). En dehors des deux cas typiques, une soeur présentait également des signes de l'affection (splénomégalie, réticulocytose 3, I % , biliru-

binémie élevée). Dans le reste de la famille, 27 autres sujets étaient porteurs d'une splénomégalie qui était probablement le seul témoin de la transmission de la tare.

- BLASER (I956) observait un adulte qui avait depuis l'enfance un ictère modéré évoluant par poussées, le foie, la rate étaient augmentés de volume. Des douleurs abdominales firent pratiquer des radiographies de la vésicule biliaire, qui montrèrent des calculs. Au point de vue hématologique il existait une anémie hémolytique modérée, normochrome. Les érythrocytes étaient de taille normale et portaient quelques ponctuations basophiles. La résistance osmotique était normale, il n'y avait pas de microsphérocytose, l'électrophorèse de l'hémoglobine était normale, les recherches d'anticorps négatives. Au point de vue familial, il n'y avait pas d'étude complète; mais l'auteur signalait la présence d'un ictère discret chez la mère.

- BRAFIELD (I957) observe des cas d'anémie hémolytique de ce type chez deux frères dès leur naissance. Le premier montrait une pâleur avec hépatosplénomégalie nette. Le second montrait un ictère avec hépatosplénomégalie et signe d'hémolyse. Dans les deux cas, la résistance osmotique était normale, il n'y avait pas de splénocytose, ni d'hémoglobine anormale, le test de Coombs était négatif. La splénectomie sembla causer une certaine amélioration. Huit membres de la famille furent étudiés. Chez le père on trouvait un taux de bilirubine à I2 - I5 mmgr°/oo. Chez une tante paternelle l'autohémolyse du sang n'était pas améliorée par l'addition de glucose.

- GASSER (I958) publie deux cas. Le premier malade fut hospitalisé à l'âge de 10 jours avec une hépatosplénomégalie et une anémie. Il fut splénectomisé à deux mois avec le diagnostic de sphérocytose; mais la persistance de l'anémie nécessitait des transfusions pendant toute l'enfance et le développement physique était retardé. Au point de vue

hématologique il existait une anémie hémolytique, des érythocytes avec ponctuations basophiles. La résistance osmotique, l'électrophorèse de l'hémoglobine étaient normales, le test de Coombs négatif. Aucune anomalie n'était signalée dans la famille. Le second malade souffrait à sa naissance d'un ictère qui fit procéderà l'exsanguino-transfusion malgré l'absence d'anticorps. Dans ses premiers mois se succèdèrent de graves crises d'hémolyse avec splénomégalie croissante et hépathomégalie qui entraînèrent la splénectomie avec le diagnostic de sphérocytose congénitale. L'opération amena une amélioration légère de l'état général avec persistance de l'anémie, de l'ictère, et des signes biologiques. L'examen hématologique était identique au précédent; il y avait cependant une légère sphérocytose avec diminution de la résistance osmotique. L'enquête familiale retrouvait une soeur morte à 4 mois dans un tableau d'hépatosplénomégalie.

- SCHUBOTHE (1958) a observé en 3 ans, 4 cas. Chez trois malades il existait une anémie modérée entre 10 et 11 gr. d'hémoglobine %. Les taux de réticulocytes et de la bilirubine montaient respectivement jusqu'à 17 % et 34 mmgr. par litre. Chez deux malades la rate était normale, chez le troisième la splénectomie n'avait eu aucun résultat.

- SIJPERTERGN (1958) a pu suivre pendant 6 ans une petite malade. Elle était née pale et dans les premières heures apparurent un ictère avec splénomégalie. L'examen du sang montrait une anémie hémolytique. Un test de Coombs faiblement positif fit pratiquer l'exsanguino-transfusion. A l'âge d'un an de nouvelles poussées firent pratiquer une splénectomie ce qui n'empêchait pas l'enfant de faire de nouvelles poussées d'anémie à chaque infection respiratoire. La famille put être très complètement examinée : un frère était mort à trois mois dans un tableau d'ictère avec splénomégalie. Un frère et une soeur étaient parfaitement normaux. La mère présentait des taux de réticulocyte et de fer serique augmentés avec diminu-

tion du taux d'hémoglobine. Une soeur avait un taux de réticulocytes augmenté avec diminution du taux d'hémoglobine. Toutes deux devaient donc présenter des formes minimes de l'affection. Des taux d'hémoglobine à la limite inférieure de la normale étaient retrouvés chez un frère et chez le père, ce qui était insuffisant pour penser qu'ils étaient également atteints quoiqu'il y ait eu, prétendait-on, dans la famille du père, d'autres cas d'anémie, qui ne purent être étudiés.

- Nous avons eux l'occasion, dans le service du Docteur Guy SEILLE, d'observer un tel cas d'anémie hémolytique congénitale non microsphérocytaire, présentant quelques particularités. En raison de la rareté de l'affection il nous a semblé intéressant de le publier et à l'occasion de cette observation, de situer cette affection congénitale, d'en exposer les caractères généraux, tant au point de vue clinique qu'hématologique et d'insister sur quelques points particuliers à certaines observations.

Notre travail comprendra donc deux parties :

Dans la première nous rapporterons notre observation et discuterons de ses différences avec les autres anémies hémolytiques congénitales. Dans la deuxième nous exposerons les caractères généraux de l'anémie hémolytique congénitale sans microsphérocytose (maladie de THOMPSON) tels qu'ils ressortent après le travail de CABANES dont nous avons suivi le plan, et les dernières publications. Nous y joindrons des tableaux résumant les observations publiées depuis 1956 et les arbres généalogiques, telq qu'ils ont pu être reconstitués suivant les indications-parfois incomplètes- des auteurs.

- O B S E R V A T I O N -

Madame S.... Nicole, agée de 41 ans, entre dans le service le 10 Mai 1958 pour un syndrome typique d'obstruction calculeuse du cholédoque. Ce syndrome qui évoluait depuis trois semaines, se caractérisait par :

A) des crises douloureuses et répétées de coliques hépatiques avec endolorissement sous costal droit permanent.

B) un ictère, apparu après la première crise avec coloration des muqueuses et des téguments, décoloration des matières et urines foncées.

C) cet ictère douloureux, intermittant dans son intensité, s'accompagnait de poussées fébriles à 38º - 38º5.

A la suite d'une crise plus violente que les autres où la température s'éleva à 40º et où l'ictère devint plus foncé, la malade est hospitalisée à Beaujon dans le service de chirurgie du Docteur Guy SEILLE.

ANTECEDENTS -

A) un épisode ictérique, survenu en 1940, sans douleurs, sans fièvre, mais précédé de myalgies et de céphalées, fut consi-

déré comme un ictère catarrhal banal.

B) un second épisode ictérique, en 1956, rappelait tout à fait l'épisode actuel : ictère franc, rétentionnel, d'intensité variable avec douleurs, fièvre, qui dura un mois environ. A son décours, des radiographies des voies biliaires devaient montrer l'absence d'imprégnation vésiculaire mais en revanche, on apercevait plusieurs calculs, spontanément visibles et réunis en amas vraisemblablement dans le fond de la vésicule.

C) En outre, dès son plus jeune âge, la malade présentait un teint subictérique des téguments avec urines foncées mais des selles non décolorées. Elle avait toujours été anemique, son chiffre d'érythrocytes variant entre 2.500.000 et 3.000.000 par mm3 . Dans son enfance elle avait été examinée par le Professeur CHAUFFARD qui aurait porté le diagnostic d'ictère hémolytique congénital. Durant toute sa vie, la malade avait assez bien supporté ce syndrome hémolytique. La rate cependant avait augmenté de volume, déterminant des douleurs sourdes de l'hypochondre gauche. Plusieurs fois la malade refusa la splénectomie proposée. Cependant en 40 ans elle n'avait pas fait de poussée hémolytique grave. En particulier, deux grossesses s'étaient déroulées sans incident hématologique, bien qu'elles aient nécessité chacune une césarienne par defaut de contraction utérine. Les interventions furent parfaitement supportées.

Au total,ces antécédents étaient très évocateurs d'une obstruction cholédocienne secondaire a un syndrome hémolytique congénital.

EXAMEN A L'ENTREE

L'ictère était évident, à reflets un peu verdâtres, intéressant téguments et muqueuses; le foie gros et dur débordait nettement le rebord costal. La vésicule était palpable

à son bord inférieurL La palpation profonde était douloureuse. La rate, très volumineuse, indolore débordait le rebord costal gauche de quatre travers de doigt descendant en dessous de la ligne ombilicale. Elle était mobile avec les mouvements respiratoires, mobilisable sur les plans profonds; il n'existait pas d'ascite.

Il faut noter de plus, des déformations du crâne caractéristiques : front haut, région occipitale saillante, absence de saillies orbitaires. A la radiographie, la paroi osseuse était épaissie, mais ne montrait pas l'aspect typique "en poils de brosse".

LES EXAMENS DE LABORATOIRE montraient :

A) Des signes de rétention biliaire et un fonctionnement hépatique satisfaisant;

Dans le sang, l'urée s'élevait à 0,40 gro/oo; le cholestérol total à 1,30 gr.o/oo; les esters à 0,60 gr.o/oo (rapport $\frac{E}{T}$ = 0,46); la bilirubinémie totale à 240 mngr.o/oo; le test au thymol était de 10 Unités Vernes; le test de Gros de 1,65 ml; le taux de prothrombine de 62 % et l'épreuve de tolérance à l'héparine normale. Dans les urines, on notait l'absence de sels biliaires, la présence de pigments en quantité importante et des traces d'urobiline.

B) Une anémie importante à 1.900.000 hématies par mm3 avec un taux d'hémoglobine de 50 %. Sur les frottis on ne remarquait qu'une poikilocytose modérée. Le nombre de leucocytes était de 8.400 par mm3 avec une formule normale (71 polynucléaires neutrophiles, 7 monocytes, 22 lymphocytes).

EVOLUTION

Le diagnostic d'ictère par rétention calculeuse ne pouvait être discuté; antécédents, clinique, radiologie et laboratoire imposent ce diagnostic. L'origine de la lithiase était probablement un syndrome hémolytique congénital. Les premiers examens n'étaient pas en faveur d'une sphérocytose, mais il était impossible d'attendre des examens complémentaires pour intervenir. L'intervention fut pratiquée dès que l'état général fut meilleur, que la température fut tombée, grâce aux antibiotiques, de 39º à 37º7 et la numération globulaire remontée grâce à quatre transfusions, de 1.900.000 à 3.400.000.

L'acte principal devait être le déblocage de la voie biliaire principale. On décide d'y adjoindre une splénectomie tout en sachant qu'elle pourrait être inefficace s'il s'agissait d'une anémie non sphérocytaire.

L'intervention eut lieu le 30 Mai 1958 (Dr.Guy SEILLE); incision médiane. Les calculs furent enlevés. La perméabilité de la voie biliaire vérifiée par cholangiographie. La rate enlevée pesait 1.200 gr.

ANATOMIE PATHOLOGIE (Docteur ORCEL)

1º- Vésicule biliaire : la muqueuse présente une infiltration inflammatoire subaigüe diffuse, de type lymphoplasmocytaire prédominant, avec quelques polynucléaires.

Au niveau de la musculeuse, on note une légère sclérose systématisée et quelques minuscules infiltrats inflammatoires subaigüs, mais les lésions les plus importantes intéressent les plans cellulo-adipeux périvésiculaires: là, il existe une très importante sclérose hypertrophique et de larges zones granulomateuses développées autour d'amas de pigments biliaires. Dans ces régions, les cellules géantes et les histiocytes à proto-

plasme un peu clair, probablement chargé de quelques lipides, sont nombreux. Ces plages granulomateuses répondent à une réaction inflammatoire productive très hypertrophique, développée autour de vestiges de formations calculeuses; ces dernières étaient vraisemblablement incluses dans des diverticules de la muqueuse dont les éléments pariétaux ont actuellement disparu.

Il s'agit donc d'une cholécystite et surtout d'une péricholécystite subaigüe chronique non spécifique hypertrophique très accusée, avec vestiges de calculs pigmentaires.

2º- Prélèvement hépatique : La capsule de GLISSON est normale. La lésion est essentiellement caractérisée ici par des phénomènes diffus et modérés de clarification cellulaire. Dans les petits espaces portes, on note quelques infiltrats inflammatoires subaigüs.

3º- Prélèvement de rate : la capsule splénique est normale. Au niveau de la pulpe, on note une nette hypoplasie de la pulpe blanche.

La pulpe rouge présente des lésions diffuses de réticulo-fibrose non spécifique. Les sinus sont béants et de petite taille; les cordons de Billroth apparaissent relativement pauvres en cellules libres.

En outre, une imprégnation argentique par la méthode de Laidlaw met en évidence une certaine hyperplasie diffuse de la trame réticulinique; les fibres dites cordonales de longueur sont assez nombreuses, ce qui marquerait une prédominance périartérielle de cette réticulo-fibrose.

Par ailleurs, la recherche du fer par la coloration de Perls met en évidence quelques granulations pigmentaires, en nombre modéré, dans certaines cellules bordant les sinus. Cette hémosidérose est assez discrète dans l'ensemble.

Les suites opératoires furent simples et la malade sortit le 30 Juin 1958 guérie de son ictère calculeux, mais non, comme nous allons le voir, de son anémie hémolytique.

ETUDE HEMATOLOGIQUE (Docteur MALASSENET)

La malade a le genotype suivant : (O, MN, P+, Cc, DE, KK, le (a- b+), Fy (a+), JK (a+)).

Le 20 Mai 1958, en plein ictère rétentionnel, les frottis sanguins montraient une poïkilocytose modérée, une anisocytose légère, une microcytose avec un diamètre moyen de 6,6 μ et une épaisseur moyenne de 1,62 μ. L'empilement des érythrocytes était régulier. La réticulocytose était de 10,5 %. Le test de COOMBS direct et indirect était négatif; la résistance osmotique, normale avant et après incubation à 37 º pendant 24 heures. L'électrophorèse de l'hémoglobine montrait seulement de l'hémoglobine A. Le test de falciformation était négatif, la résistance à la dénaturation alcaline normale (2 %, domaine normal jusqu'à 2 % par la technique utilisée).

Une étude plus complète fut entreprise après l'intervention. Le 20 Octobre, alors que les érythrocytes transfusés avaient disparu de la circulation, l'examen nous donna hématies 3.000.000mm3 hématocrite 29,5 %, taux d'hémoglobine 60 %; réticulocytes 48 %; bilirubinémie indirecte 50 mg o/oo; 23.100 leucocytes par mm3; avec 64 polynucléaires, neutrophiles; 1 polynucléaire éosinophile; 7 monocytes et 28 lymphocytes; 575.000 plaquettes par mm3; diamètre moyen 7,3 μ; volume globulaire moyen 98 μ^3 ; épaisseur moyenne 1,85 μ. Donc, là encore, pas de microsphérocytose. La résistance globulaire osmotique était là encore, normale (voir courbe, Tableau I bis).

Un autre examen, en Février 1959, nous donna des résultats identiques.

A ce moment, une étude de la survie des érythrocytes par le chrome radioactif nous donna la courbe suivante : après une première période d'hémolyse rapide (disparition exponentielle en fonction du temps, 50 % en 5 jours), on notait une deuxième période où l'hémolyse était sensiblement normale.

Le volume sanguin total était de 2.900 ml. pour un volume idéal de 3.800 ml. Le volume plasmatique de 2.100 ml. (idéal 2.400 ml.); le volume érythrocytaire de 900 ml. (idéal 1.400 ml).

Le myélogramme montrait une moelle riche, érythroblastique. Métamyclocytes neutrophiles 8,2 et éosinophile 0,8; Myélocytes 4,8; promyélocytes 0,8; myéloblastes 0,4; lymphocytes 14,8; monocytes 0,4; plasmocytes 1,4; cellules réticulaires 0,8; proérythroblastes 0,8; érythoroblastes basophiles 8,2; polychromatophiles 23,4 et acidophiles 17,6.

L'étude de la coagulation était normale (rétraction du caillot normale). Temps de saignement 1 min.30 sec. Temps de coagulation 8 min. Résistance capillaire normale. 900.000 plaquettes par mm3. taux de prothrombine (méthode de QUICK) 100%) fibrinogène 5,7 gr.

L'étude des fonctions hépatiques était normale en février 1959.

Taux des protides 82,5 g. avec 50 g. d'albumine et 32,5 g. de sérum globuline. Test de Mac Lagan 20 Unités Vernes, test de Gros 1,8 ml céphaline-cholestérol +; test de Kunkel 15 Unités Vernes; épreuve du rouge colloïdal +++ et du cadmium +.

Les caractéristiques hématologiques de la malade sont résumées dans le tableau I.

T A B L E A U I

	Avant splénectomie		Après Splénectomie
	20.5.58	20.8.58	24.2.59
Hématies $10^6/mm^3$	1,9	3	2,8
Hémoglobine en %	50	60	70
Valeur globulaire	-	-	1,23
Hématies dans l'hématocrite %	-	29,5	31
Volume globulaire moyen en μ^3	-	98	109
Diamètre moyen des hématies en μ	6,6	7,3	-
Epaisseur moyenne en μ	1,62	1,85	-
Anisocytose et Poikilocytose	+	+	+
Réticulocytes %	10,5	48	35
Leucocytes au mm3	8,400	23,100	11,600
Plaquettes $10^3/mm3$	-	575	900
Erythroblastose médullaire %	-	-	50
Résistance dénaturation alcaline %	2	-	-
Résistance osmotique avant et après incubation	normale	normale	
Coombs direct et indirect	négatif	-	-
Test de falciformation	négatif	-	-
Electrophorèse de l'hémoglobine	Hb A	-	-
Bilirubine en mmg. °/oo	totale 240	indirecte 50	
Urobiline	±	-	-
Sels biliaires	0	-	-
Pigments biliaires	++	-	-
Tests hépatiques	normaux	-	normaux

Caractéristiques hématologiques de Mme S...

T A B L E A U II

19.6.58	Père	Mère	Fils	Fille
Hématies 10^6/mm3	4,2	-	4,3	4,5
Hémoglobine	90	-	75	80
Valeur globulaire	1,07	-	0,87	0,9
Hématies dans l'hématocrite %	41	-	33	37
Volume globulaire moyen en μ3	97	-	76	82
Diamètre moyen des hématies en μ	6,8	7,2	6,7	6,5
Epaisseur moyenne en μ	1,9	1,7	1,5	1,66
Anisocytose et poikilocytose	0	0	0	0
Réticulocytes %	1,4	1,6	3	1,6
Leucocytes en mm3	4.600	-	4.500	8.900
Résistance dénaturation alcaline %	1,7	1,6	1,7	2,4
Résistance osmotique avant et après incubation	normale	normale	normale	normale
Test de falciformation	négatif	négatif	négatif	négatif
Electrophorèse de l'hémoglobine	Hb A	Hb A	Hb A	Hb A
Bilirubine indirecte en mg.°/$_{oo}$	4	2	5	5

Caractéristiques hématologiques de la famille de Mme S...

ETUDE FAMILIALE

Les parents et les deux enfants (10 et 6 ans) de la malade furent examinés. Cliniquement aucun épisode d'ictère dans leurs antécédents. Hématologiquement leurs examens furent normaux (voir le tableau II). Aucun ne montrait de signe hématologique ni de signes d'hyperhémolyse. La réticulocytose et la bilirubinémie étaient normales.

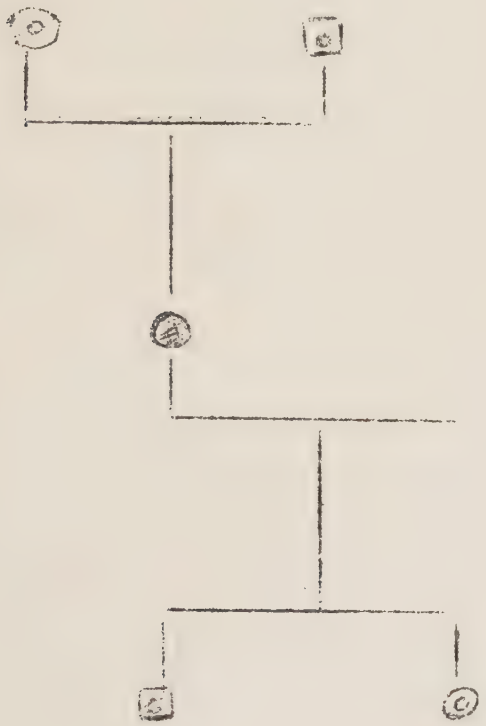


TABLEAU III : Tableau généalogique de la famille de Madame S...

DISCUSSION.

La malade, en dehors de son ictère lithiasique, souffre d'une anémie hémolytique. En effet, elle est atteinte d'anémie avec ictère et splénomégalie, évoluant dans le temps par poussées. Il existe des signes intenses de réparation (réticulocytose sanguine, érythroblastose médulaire). Enfin, le taux de bilirubine indirecte est élevé et le temps de survie des hématies marqués au chrome radioactif est abrégé.

Cette anémie hémolytique est très certainement congénitale. Elle apparut précocement, son évolution fut marquée par des poussées. On ne peut retrouver aucune cause à cette anémie et en particulier aucun facteur humoral d'origine immunologique. Il faut cependant signaler que l'étude familiale ne retrouve aucun autre cas qu'il soit cliniquement discret ou seulement révélé par quelque anomalie hématologique. Devant cette anémie hémolytique congénitale, on peut évoquer les diagnostics suivants:

La thalassémie, non pas tant dans sa forme majeure - car notre malade ne serait pas arrivée à l'âge adulte - ni dans sa forme minime - car notre malade présentait des signes cliniques bien évidents - que dans sa forme mineure ou maladie de RIETTI - GREPPI - MICHELLI.

Certes, il existe bien chez notre malade une anisocytose avec poïkilocytose modérée; mais il n'existe pas d'hématies en cible et la résistance osmotique des globules n'est pas augmentée. Enfin, surtout l'hémoglobine foetale ne peut être mise en évidence que ce soit par la mesure de la résistance à la dénaturation alcaline, ou par l'électrophorèse.

Pour la drépanocytose, il n'y a aucun argument valable. Notre malade n'est pas d'origine africaine, le test de la falciformation des hématies est négatif. L'électrophorèse ne

retrouve pas l'hémoglobine S. Dans le même groupe aucune autre hémoglobinopathie ne peut être retenue puisque l'électrophorèse ne montre que de l'hémoglobine A. De même rien ne permet de penser à une elliptocytose. Par contre notre cas évoque l'anémie hémolytique constitutionnelle de MINKOWSKI-CHAUFFARD. Le tableau clinique est pratiquement identique; l'anémie, l'ictère, la splénomégalie évoluent depuis la première enfance avec des altérations osseuses des os de la voute du crâne et apparition de lithiase biliaire.

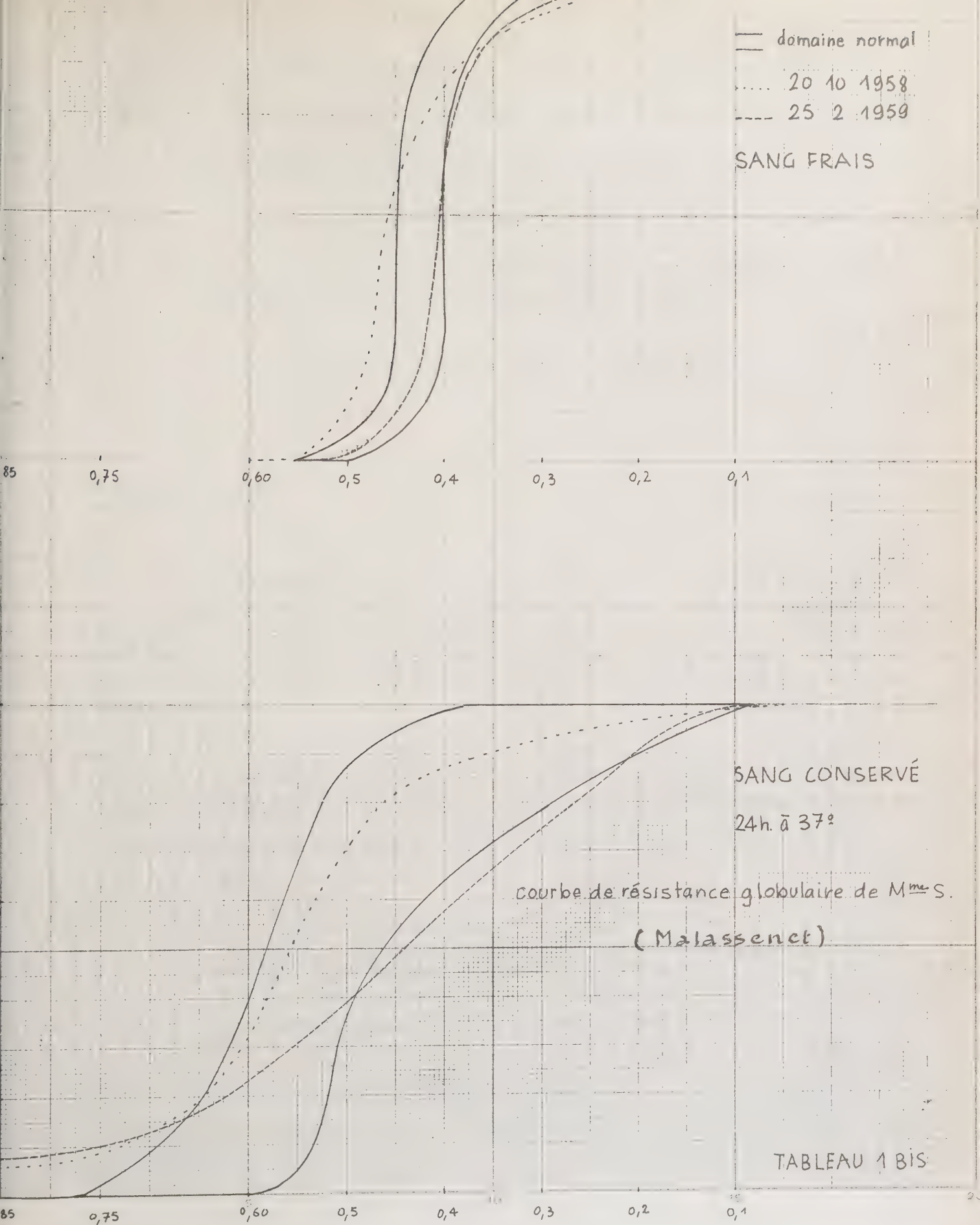
Cette affection doit cependant être également éliminée, car il en manque les stigmates :

1º- La résistance osmotique des hématies à la solution chlorurée hypotonique avant et après l'incubation, est normale.

2º- Il n'y a pas de microsphérocytose, le diamètre moyen des hématies variait de 6,6 à 7 μ, l'épaisseur de 1,62 à 1,85 μ ; le volume globulaire moyen était plutôt augmenté 98,3 μ^3 et 109 μ^3 après splénectomie.

3º- La splénectomie fut inefficace.

Ces caractères négatifs, chez une malade présentant une anémie hémolytique doivent faire porter le diagnostic d'anémie hémolytique congénitale sans microsphérocytose ou maladie de THOMPSON dont nous allons voir maintenant les principales caractéristiques.


domaine normal
20 10 1958
25 2 1959
SANG FRAIS
0,85
0,75
0,60
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
SANG CONSERVÉ
24h. à 37°
courbe de résistance globulaire de Mme S.
(Malassenet)
TABLEAU 1 BIS

LA MALADIE DE THOMPSON

ETUDE CLINIQUE

- Facteur racial -

La plupart des observations concernent des sujets de race blanche, en particulier des anglo-saxons et des canadiens français, si bien que l'affection peut sembler liée à un facteur racial. Cependant on connait des cas en dehors de la race blanche.

FEINBERG et WATSON décrivaient un cas chez un noir. La drépanocytose était éliminée par la négativité de toutes les épreuves de falciformation. Des arguments importants en faveur du diagnostic étaient :

- la légère macrocytose.
- La constatation de 10 % d'hématies à ponctuations basophiles qui sont assez typiques de l' affection.
- L'électrophorèse de l'hénoglobine ne fut pas faite.

KRIVIT observait un cas chez un enfant de 3 mois, indien du Nord des Etats-Unis, qui présentait les signes typiques de l'affection.

On peut se demander si ce facteur racial ne serait pas qu'apparent, et lié simplement à la moindre surveillance médicale de population sous-développées. Cependant dans ces deux cas l'enquête familiale ne retrouvait aucune atteinte chez les parents ou les collatéraux. On peut par conséquent évoquer en l'occurence un doute sur la paternité, ce qui n'irait donc pas contre un facteur racial, bien qu'on connaisse de nombreux cas de maladie de THOMPSON où la tare n'est retrouvée ni chez les parents ni chez les collatéraux.

Début :

Dans la grande majorité des cas, c'est l'anémie ou l'ictère qui révèle l'affection. Mais la date du début est d'apparition variable : dans 27 des 47 observations de Cabanes les premiers signes de la maladie apparaissent avant 16 ans. Dans les 32 cas parmi les 49 observations que nous avons relatées, la découverte de la maladie eut lieu à l'occasion d'un examen familial systématique. Dans les 17 autres cas, décelés cliniquement, 8 fois les signes cliniques étaient visibles dans les quelques heures qui suivirent la naissance. Dans les 9 autres cas, 6 fois les signes cliniques apparurent entre le 1er et le 18ème mois. Les trois dernières fois il s'agissait d'adultes chez qui les signes étaient apparus dans leur enfance sans qu'on puisse obtenir plus de précision.

Dans ces conditions, chez des nouveaux-nés avec ictère, hépatosplénomégalie, anémie, on comprend qu'on ait pu procéder à des exsanguinotransfusions avec le diagnostic d'érythroblastose foetale, ce fut le cas dans une observation de BRUTON, CROSBY, MOTULSKY, dans une observation de GASSER et dans le cas de SIJPERTERGN ou même, à un premier examen le test de COOMBS semblait faiblement positif.

Lorsque le tableau clinique est constitué, trois signes essentiels sont réunis : l'anémie, l'ictère et la splénomégalie.

L'ANEMIE est variable;dans un cas de SIJPERTERGN l'enfant étudié avait 300.000 hématies par mm3, avec une quantité d'hémoglobine de 2 gr.%. Il avait des convulsions et, faute de pouvoir le transfuser l'enfant mourut peu après. Cependant, dans la plupart des cas cette anémie est modérée. Elle peut même manquer chez des sujets où la tare fut découverte à l'occasion d'enquête familiale. Il est à noter que cette anémie est sujette à de grandes variations particulièrement chez les enfants où la moindre infection intercurrente entraine une augmentation de l'anémie et peut nécessiter l'appoint de transfusion.

L'ICTERE est très fréquent; CABANES le retrouve dans 31 cas sur 40. Dans nos observations il existe 12 fois sur 17 cas décelés cliniquement. C'est un ictère en général modéré atteignant surtout les conjonctives, plus rarement les téguments, avec selles pleïochromiques.

LA SPLENOMEGALIE, d'après CABANES, serait le signe le plus fréquent ne manquant que dans 4 observations seulement. Dans nos 49 observations elle manque 8 fois; mais dans 4 cas il s'agissait de sujets porteurs seulement de discrètes perturbations hématologiques. Dans 2 cas, il s'agissait d'enfants morts en bas âge sur lesquels on n'avait pas de renseignements complets. Dans 27 cas de la famille décrite par SMILEY, la splénomégalie était le seul signe de l'affection, chez des sujets hématologiquement sains.

D'autres signes cliniques sont moins fréquents.

L'HEPATOMEGALIE, modérée, sans modification de consistance est cependant retrouvée 13 fois sur nos 17 cas cliniquement décelables. CABANES la décrivait 12 fois sur 40 observations.

Des douleurs sourdes de l'hypocondre droit qui vont jusqu'à la véritable crise de colique hépatique sont quelquefois décrites. La lithiase biliaire est signalée par BLASER, CROSBY et HOLLIDAY. Ces deux derniers auteurs intervenaient dans 3 cas. Rappelons que dans notre cas personnel, la malade se présentait au premier abord comme une lithiase cholédocienne. Une telle observation a également été rapportée tout dernièrement par LEVY chez une femme de 20 ans.

La pathogénie de ces manifestations peut être comparée à celle des complications hépato-biliaires de la maladie de CHAUFFARD MINKOWSKI. La cause essentielle, l'hyperhémolyse (WIDAL), est la même. En effet, elle impose au foie une très importante augmentation du métabolisme pigmentaire. Ainsi, dans une observation de BERARD où coexistaient, ictère hémolytique et lithiase biliaire et où l'on avait pratiqué un drainage chirurgical des voies biliaires, avant splénectomie, on obtenait tous les jours 200 à 300 cm3 de bile foncée. Après la splénectomie on n'obtenait plus que 40 cm3 de bile claire.

Les crises douloureuses coïncident avec les crises de déglobulisation. Elles sont d'abord dûes à la distention des canaux biliaires et du foie surchargés. A la longue, il se forme des dépôts pigmentaires qui évoluent vers le calcul. A ce moment la lithiase évolue indépendamment des crises de déglobulisation pour son propre compte. (CACHERA).

Dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, la splénectomie peut suffire à guérir ces manifestations. Il est préférable d'intervenir également sur les voies biliaires. CACHERA conseille d'intervenir en deux temps.

Dans la maladie de THOMPSON, la splénectomie étant inefficace sur l'hyperhémolyse, ne peut entrainer la même amélioration. On sera réduit à un traitement palliatif local, lorsque la lithiase nécessitera une intervention.

DES MODIFICATIONS des os du crâne, comme on peut en voir dans les autres anémies hémolytiques, furent plusieurs fois rencontrées (10 cas de KAPLAN, FEINBERG, HOLLIDAY, CABANES, KRIVIT, BLASER, SIJPERTERGN, SMILAY). Leur importance varie d'un simple épaississement radiologique des os de la voûte avec aspect frangé jusqu'aux déformations importntes réalisant, comme dans le cas que nous rapportons, un aspect de crâne en tour. Cet aspect est assez rare (5 fois sur 60 cas de MINKOWSKI-CHAUFFARD rapportés par les professeurs DEBRE et LAMY). D'après ces mêmes auteurs, il ne s'agit pas de véritable oxycéphalie dont les caractères radiologiques sont bien particuliers.

Ces déformations sont dues à une hyperactivité de la moelle osseuse. Celle-ci entraine une hyperplasie du squelette avec une dislocation osseuse donnant l'aspect en poil de brosse. Parfois le facies prend l'aspect mongoloïde (3 cas de KAPLAN et HOLLIDAY).

Dans ce tableau clinique tout à fait identique à celui d'une maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, un signe clinique tiré de l'évolution, fait souvent redresser un diagnostic auparavant erroné. En effet dans la sphérocytose héréditaire l'action de la splénectomie est frappante: l'ictère diminue, l'anémie se répare, la cholémie s'abaisse et, en quelques mois le taux de réticulocytes revient à la normale. Par contre, dans la maladie de THOMPSON, l'action de la splénectomie - souvent tentée - est inefficace.

KRIVIT rapporte le cas d'un enfant qui fut ainsi splénectomisé à l'âge de 9 mois et chez lequel, malgré des transfusions

toutes les 10 semaines, on ne pouvait pas stabiliser le taux d'hémoglobine. Aussi, à l'âge de 3 ans, on fut conduit à une nouvelle laparatomie qui devait montrer le développement d'une rate accessoire; celle-ci fut ôtée. Après une diminution temporaire des besoins en transfusion, l'enfant revint rapidement à son état antérieur et il était nécessaire de le transfuser tous les mois pour maintenir un taux d'hémoglobine de6 g %.

L'examen anatomopathologique de la rate, contrairement à la sphérocytose, montre, en particulier l'absence de congestion des cordons de la pulpe rouge. Cet aspect a été retrouvé dans les cas de BRAFIELD et ceux de SMILEY.

Notre cas est analogue. C'est MOTULSKY qui a attiré l'attention sur cette distinction qui serait pour lui fondamentale.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Bien des signes sont communs aux autres anémies hémolytiques congénitales. Le taux de l'anémie est variable. Il peut être intense (500.000 DACIE - 300.000 SIJPERTERGN et 1.100.000 HORSFALL). Il peut être voisin de la normale tel que dans le cas de BLASER, par exemple, où l'anémie variait de 3.900.000 à 4.500.000.

L'anémie peut être absente chez des sujets sans signes cliniques et c'est alors une augmentation du taux des réticulocytes ou de la bilirubinémie qui démontre la présence de la tare. Elle est cependant presque toujours présente mais à un taux modéré avec baisse parallèle du taux de l'hémoglobine. Ceci explique sans doute qu'on n'ait jamais décrit d'accident foetaux in utero et que, rarement, d'important retard du développement.

L'HEMOLYSE est révélée par l'augmentation très fréquente de la bilirubinémie indirecte. Dans 13 des cas recueillis où elle fut étudiée, 10 fois elle était supérieure à 30 mmg par litre. Deux autres fois elle était à la limite supérieure de la normale. Quand il a été dosé l'urobilinogène fecal a été retrouvé augmenté. Le fer sérique également est augmenté. Dans un cas de KRIVIT où la bilirubine était à la limite de la normale, le fer sérique était à 308γ par 100 cm3. Dans un cas de SIJPERTERGN, où la

il n'y avait pas de signes cliniques et où la bilirubinémie était normale, un fer sérique à 170γ avec un taux de réticulocytes à 4,3 % étaient seuls témoins de la tare. Le taux de fer sérique est parfois abaissé (55γ , un cas de KRIVIT, de 30 à 50γ , 3 cas de KAPLAN et ZUEZER) ou normal (CROSBY). KRIVIT pense que le système réticulo-endothélial doit conserver des dépôts de fer, sous une forme particulièrement insoluble. Il pourrait ainsi, dans ces cas, prélever sur la réserve métallique une part disproportionnée de fer et rendre ainsi l'ensemble du système déficient.

La réparation de l'anémie se traduit par la réaction érythroblastique de la moelle osseuse; celle-ci est le plus souvent considérable, les cellules rouges pouvant être aussi nombreuses (SIJPERTERGN) et même deux fois plus nombreuses (BRAFIELD) que les cellules de la lignée blanche. Dans le sang périphérique, les hématies nuclées en forte proportion sont souvent rencontrées. La réticulocytose est constante, importante; chez des sujets cliniquement sains, c'est souvent un signe révélateur de l'anomalie génétique. A côté des cas où l'hémolyse est la cause de l'anémie, dans un cas (HORSFALL) où l'anémie était très forte, l'examen devait montrer une disparition presque totale des cellules rouges souches de la moelle avec conservation des éléments blancs et des réticulocytes dans le sang périphérique.

Des cas analogues ont été rapportés dans la splérocytose héréditaire par OWREN, DAMESHK et BLOOM et par SINGER, MOTULSKY et WILE dans des cas de drépanocytose. OWREN sépare ainsi les crises aplasiques des crises hémolytiques. DAMESHK et BLOOM pensent qu'une rate hyperactive pouvait directement provoquer l'aplasie mais SINGER et Cool purent montrer par des expériences de transfusion que le rythme de destruction des hématies était suffisant pour expliquer l'anémie rapide qui se développait pendant la crise. D'ailleurs dans le cas de HORSFALL, la splénectomie avait été déjà pratiquée. Il est probable que ces crises

aplastiques sont d'origine infectieuse; en effet, dans plusieurs cas on retrouvait une affection respiratoire. GASSER a observé une série de cas de moelles aplastiques chez des enfants non anémiques, qui souffraient d'une infection. Il suggère que dans beaucoup de types de maladies une aplasie de la moelle osseuse peut survenir et durer quelques jours. Mais une crise d'anémie ne se produit que si le sang est détruit à un rythme rapide. Chez l'individu dont les cellules rouges ont une vie moyenne de 120 jours, une aplasie de la moelle durant 10 jours ne diminue le taux d'hémoglobine que de 1 gr % environ. Cependant, dans une anémie hémolytique où les cellules rouges peuvent avoir une durée de vie inférieure à 15 jours, la même aplasie provoque alors une profonde anémie. Ainsi dans l'anémie hémolytique non microsphérocytaire une telle crise n'aurait rien de surprenant; le fait qu'on en connaisse qu'une seule observation doit seulement tenir à la rareté de l'affection.

Si les signes hématologiques que nous venons de décrire sont communs aux ictères hémolytiques, quelques autres particularités, sans être pathognomoniques séparément, prennent par leur groupement toute leur valeur :

LA MACROCYTOSE est très fréquente; il y a une augmentation du diamètre moyen des hématies; sur 6 des cas que nous avons recensés où il a été mesuré, le diamètre 4 fois varie de 8, 18 μ à 8,52.

Il n'y a pas de sphérocytose. L'épaisseur moyenne n'étant pas augmentée. L'accroissement du diamètre moyen entraine par contre une augmentation du volume moyen. Sur 24 observations où nous avons pû le retrouver, il était 21 fois au dessus de 100 μ 3.

T A B L E A U IV

Auteurs	Volume globulaire moyen en $\mu 3$	Réticulocytose en %
KAPLAN	106	25
	100	5 à 10
	115	4 à 9
	130	4 à 10
HOLLIDAY	99 à 125	4,5 à 19
	113	9 à 10
	103 à 105	3,4 à 7,8
MOTULSKY	110	17
CROSBY	105	7,6
	103	2
WATSON	104	17,6
DACIE	113 à 120	50 à 70
	114	14 à 28
	102	4
	118 à 125	55
SMILEY	108	2,3 à 7,9
KRIVIT	91 à 107	10 à 20
	83 à 120	2,5 à 17
HORSFALL	100	40 à 50
SIJPERTERGN	104	30 à 40
Cas personnel	109	35

Tableau montrant les rapports entre le volume globulaire moyen et le taux des réticulocytes.

WINTROBE a montré que dans le traitement de l'anémie pernicieuse la réticulocytose avait pour résultat une augmentation du volume moyen. Des calculs théoriques montrent qu'un accroissement de 6 % de la réticulocytose entraine dans l'anémie pernicieuse une augmentation du volume entre 106 et 116 μ^3. Il faut convenir cependant que, dans les cas de la maladie de THOMPSON où les volumes globulaires ont été notés, on peut observer les plus fortes augmentations dans des cas où les taux de réticulocytes sont relativement bas. (Voir le tableau IV).

Dans certains cas on a remarqué que les érythrocytes portaient des ponctuations basophiles. Ce caractère avait déjà été décrit par HADEN, FEINBERG, HOLLIDAY et DACIE. Il a été depuis retrouvé par BLASER, KAHLER, GASSER et KRIVIT. HOLLIDAY déjà voulait en faire le substrat de l'anomalie. Il semble plus probable que là encore, il ne s'agisse, au contraire, que d'une manifestation de l'anomalie dont la nature exacte nous échappe encore.

Enfin l'étude de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est normale. On peut sensibiliser l'épreuve en étudiant cette résistance après incubation pendant 24 heures à 37º. La résistance globulaire est alors diminuée mais dans la même proportion que les hématies normales.

Dans cet ensemble symptomatique quelques rares observations apportent des faits discordants:

Des sphérocytes ont été trouvés dans 2 observations de KAPLAN et ZUELZER. Ces cas étant donné l'apparition d'iso- et d'auto-aglutinines chaudes, ne rentrent peut être pas dans le cadre de la maladie de THOMPSON. GASSER retrouve également des sphérocytes chez son second malade; mais le diamètre moyen est au-dessus de 8,5 et les érythrocytes contiennent des granulations basophiles. De plus, chez ce malade, si la résistance

globulaire osmotique était normale, on trouvait une diminution de la résistance au froid et à la chaleur.

SMILEY trouve également quelques sphérocytes, mais quand on examine les érythrocytes à l'état frais, les rouleaux se forment normalement. Enfin, signalons pour terminer que des cellules en cible ont pû être observées (HORSFALL, BRAFIELD, SIJPERTERGN) sans qu'on puisse pour autant évoquer le diagnostic de thalassémie, et que, dans certains cas -(KAPLAN, DACIE, SMILEY) on a trouvé une légère ovalocytose.

Dans les tableaux qui vont suivre et où nous résumerons signes cliniques et biologiques, nous avons employé à dessein, pour permettre les comparaisons, les mêmes notations que CABANES.

Taux d'anémie : ++++ = inférieure à 1.000.000
+++ = compris entre 1.000.000 et 2.000.000
++ = compris entre 2.000.000 et 3.000.000
+ = compris entre 3.000.000 et 4.000.000

Taux de réticulocytes :

+++ = supérieur à 20 %
++ = compris entre 10 et 20 %
+ = inférieur à 10 %.

TABLEAU V

Auteurs	HORSFALL				KRIVIT	
	1	2	3	4	1	2
Age de début	Naissance	Enfance	Naissance		Naissance	Enfance
Mode de début	Ictère	Anémie	Ictère		Ictère	Pâleur
Pâleur	+	+	+		+	+
Ictère	+		+		+	+
Splénomégalie					+	+
Hépatomégalie					+	+
Signes osseux						+
A Anémie	+++	+++		+	++	+++
Réticulocytes	0	++		+	++	+
Erythroblastose médullaire	0				+	+
Erythroblastose périphérique	0					+
Bilirubine	±					±
Ponctuation basophiles					+	+
Résistance globulaire	Normale	Normale			Normale	Normale
Survie des hématies					diminuée	diminuée
Autohémolyse	Augmentée					
Fer sérique					diminué	élevé
Splénectomie	+	+				+

T A B L E A U V I

Auteurs	SMILEY 1	2	3	27 membres de la famille	BLASER
Age de début	enfance	enfance			enfance
Mode de début	pâleur	pâleur			ictère
Pâleur	+	+			
Ictère		+			+
Splénomégalie	+	+	+	+	+
Hépatomégalie	+	+			+
Signes osseux	+				+
Anémie	+++	+++			0
Réticulocytes	+	+	+		+++
Erythroblastose médullaire	+	+			+
Erythroblastose périphérique	+	+			
Bilirubine	+	+	+		+
Ponctuation basophiles	0	0			+
Résistance globulaire	normale	normale			normale
Survie des hématies					
Autohémolyse		augmentée			normale
Fer sérique					élevé
Splénectomie	+	+			

T A B L E A U V I I

Auteurs	GASSER 1	2	3	SIJPERTERGN 1	2	3	4
Age de début	naissance	naissance	enfance	naissance	enfance		
Mode de début	anémie	ictère		pâleur	pâleur		
Pâleur	+	+		+	+		
Ictère	+	+		+			
Splénomégalie	+	+	+	+	+		
Hépatomégalie	+	+	+	+	+		
Signes osseux				+			
Anémie	++	++		++	++	0	0
Réticulocytes	++	+++		+++		+	+
Erythroblastose médullaire	+	+		+			
Erythroblastose périphérique		+		+			
Bilirubine	+	+		+		0	
Ponctuation basophiles	+	+					
Résistance globulaire	normale	normale		normale		normale	normale
Survie des hématies	diminuée	diminuée		diminuée			
Autochémolyse				augmentée			
Fer sérique	élevé	élevé		normal		élevé	
Splenectomie	+	+		+			

TABLEAU VIII

Auteurs	BRAFIELD				Cas personnel
	1	2	3	4	
Age de début	Naissance	Naissance			Enfance
Mode début	Pâleur	Ictère	Ictère		Ictère
Pâleur	+	+			
Ictère		+	+		+
Splénomégalie	+	+			+
Hépatomégalie	+	+			+
Signes osseux					+
Anémie	+++	++	0	0	++
Réticulocytes	++	+	0	0	++
Erythroblastose médullaire	+				+
Erythroblastose périphérique	+	+			
Bilirubine	+	+	±		+
Ponctuation basophile					
Résistance globulaire	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
Survie des hématies					Diminuée
Autohémolyse	Normale	Normale	Normale	Non améliorée par le glucose	
Fer sérique					
Splénectomie	+	+			+

ETUDE GENETIQUE

On n'a pas de certitude concernant la transmission génétique de cette maladie. THOMPSON déjà signalait son caractère familial qui ne fait guère plus de doute que son égale répartition dans les deux sexes.

Dans certains cas (THOMPSON, CROSBY, HOLLIDAY, HADEN, SMILEY) on a pû trouver l'anémie dans plusieurs générations. Aussi a-t-on admis (GROSBY, MOTULSKY) que l'anomalie se transmettait suivant le mode mendélien dominant.

Mais dans un nombre de cas important, on ne pouvait pas retrouver l'anomalie dans la famille. Pour expliquer cette discordance, CABANES énet un certain nombre d'hypothèses :

Le doute sur la paternité, la mutation doivent être éliminés; en effet, d'une part, le nombre de cas où l'étude familiale reste négative est trop important, d'autre part, bien souvent on retrouve l'affection chez les collatéraux. Par contre on doit retenir deux hypothèses :

1º - La pénétrance incomplète du gène. Dans ce cas, la transmission serait dominante, un des parents serait porteur de la tare qui ne se manifesterait pas phénotypiquement.

IIº - Il pourrait y avoir deux modes de transmission : celle-ci serait dominante dans certains cas, récessive dans d'autres.

SMILEY a pu étudier de façon particulièrement poussée, 135 membres d'une famille de canadiens français. Les résultats sont les suivants :

- deux soeurs de la troisième génération ont une forme grave de l'affection;
- une troisième soeur présente des signes relativement discrets.
- Enfin, 27 sujets dont la mère et la grand-mère présentent une splénomégalie.

Il observe que les signes de la maladie sont plus apparents dans une famille de la troisième génération, alors que dans le reste de la famille, les manifestations semblent avoir une tendance à la diminution. Les conclusions de SMILEY sont identiques à celles de CABANES; mais après avoir admis que la tare est sans doute dominante, il suppose également que le père, bien qu'hématologiquement sain, a pu transmettre un gène anormal.

Nous voudrions ajouter quelques réflexions:

1º- Jusqu'ici on n'avait pas relevé de consanguinité parmi les parents sains de sujets malades. Or, dans la deuxième observation de GASSER où deux frères sont atteints, mais les parents sains, il existe entre ceux-ci une parenté : la grand-mère paternelle était la soeur de l'arrière grand-mère maternelle.

2º- Il est frappant que, dans les observations, on ne rencontre généralement que deux sortes de cas : d'une part des cas sévères, typiques, d'autre part des cas bénins où l'anomalie n'est révélée que par quelques signes discrets de laboratoire.

Mais il n'existe pas de formes de transition allant graduellement des formes graves, aux formes hématologiquement simples, comme on pourrait s'attendre à en trouver si la transmission était dominante. SIJPERTERGN s'appuyant sur cette constatation et, d'autre part sur des comparaisons avec la thalassémie et les hémoglobinopathies, en conclue que les formes graves d'anémie hémolytique congénitale doivent être dues à un homozygotisme pour un gène anormal ou, si les gènes anormaux des parents ne sont pas semblables, à un hétérozygotisme double.

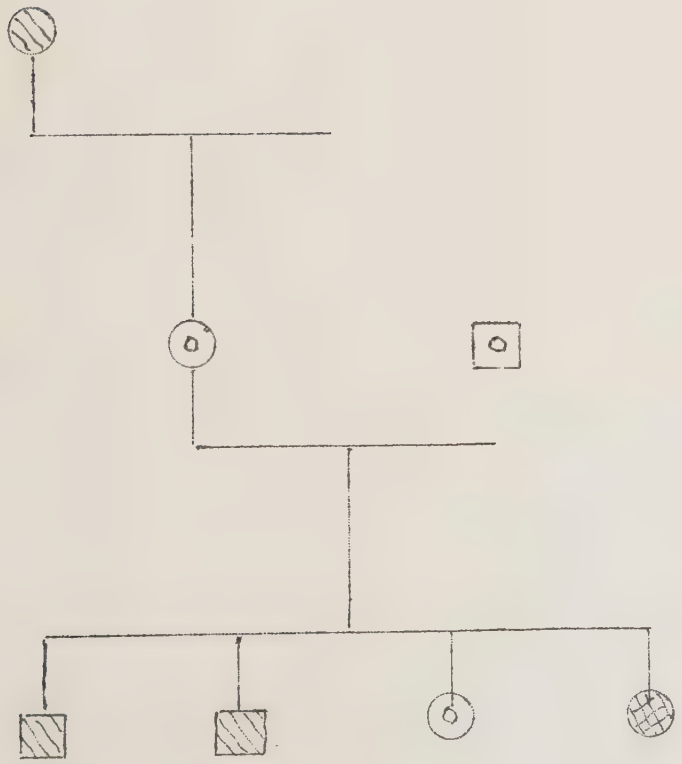
Nous voudrions également insister sur des considérations d'ordre méthodologique. Dans certaines observations les parents ont été déclarés sains sur l'absence d'antécédents et de signes cliniques. Dans d'autres observations, les parents n'ont eu qu'un examen hématologique simple.

Or, dans une affection ou sont probablement en jeu des troubles métaloliques complexes de l' Erythrocyte, mal connus, il est certain que, chez des sujets en apparence sains, un examen standard est insuffisant. Il faudrait pouvoir, dans tous les cas où un examen hematologique est négatif, recourir à des examens comme l'étude de la survie des hématies marquées au chrome radioactif et l'auto-hémolyse des hématies avant et après addition de glucose. C'est ainsi que dans la famille étudiée par BRAFIELD où tous les membres furent très complètement examinés, une tante paternelle présentait comme seule anomalie une inaction de d'adjonction de glucose sur une autohémolyse des hématies normales.

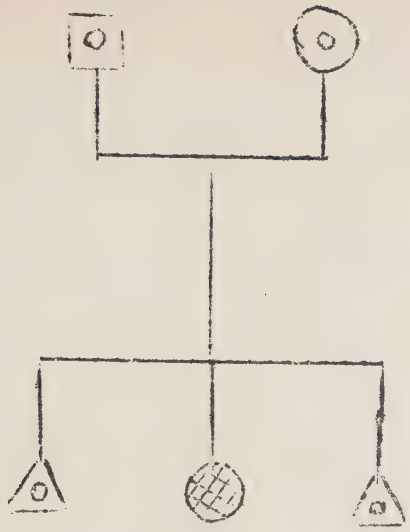
Ainsi les études génétiques seront elles plus sures le jour où nous pourrons affirmer que tel sujet est indemne ou non d'une affection dont les principaux caractères différentiels sont essentiellement négatifs, du moins au point de vue clinique. C'est peut-être sous cet angle qu'il faut considérer le problème: dominance - récessivité.

Nous présentons maintenant les arbres généalogiques des observations, soit tels que les donnent les auteurs, soit tels qu'on peut les reconstituer par leurs indications.

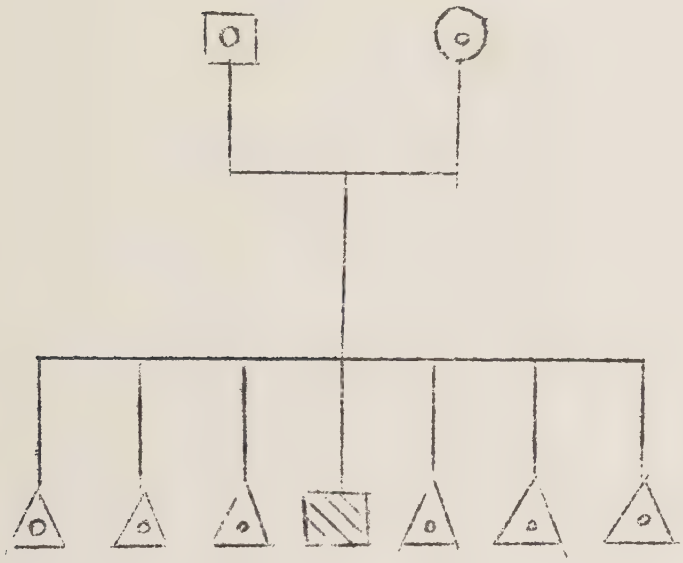
- sexe masculin
- sexe feminin
- sexe non précisé
- maladie typique
- maladie probable
- maladie minime
- examens hématologiques normaux
- examen clinique normal



OBSERVATION DE HORSFALL

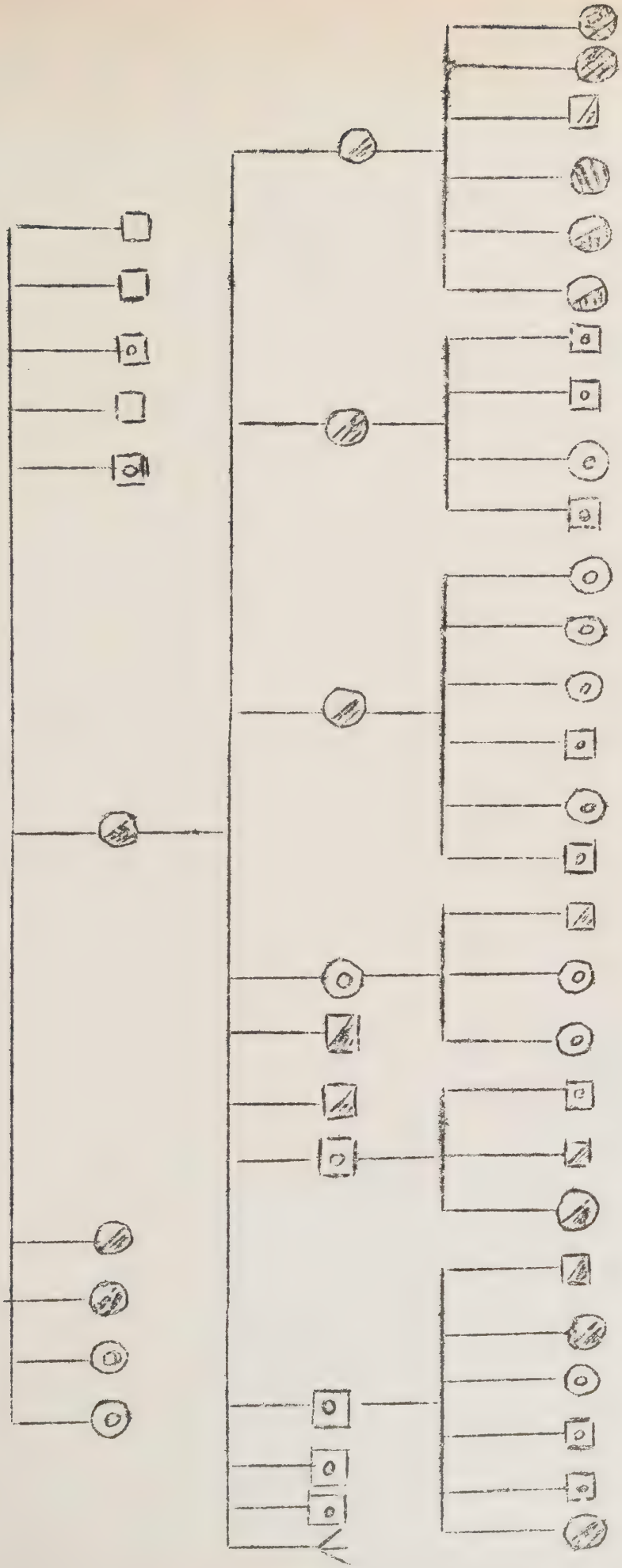


Cas nº 1

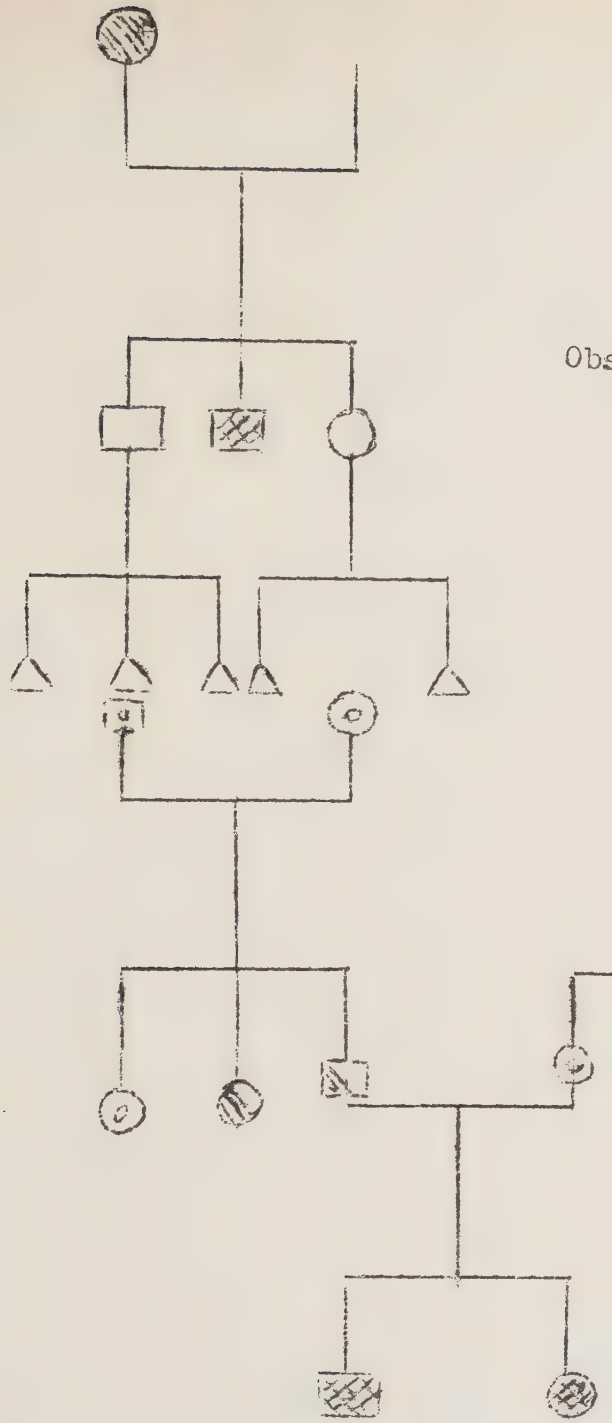


Cas nº2

Observations de KRIVIT



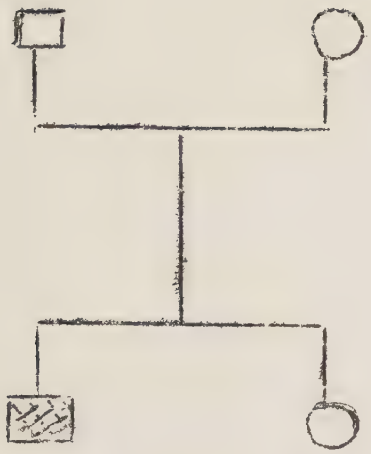
OBSERVATION DE SMILEY.



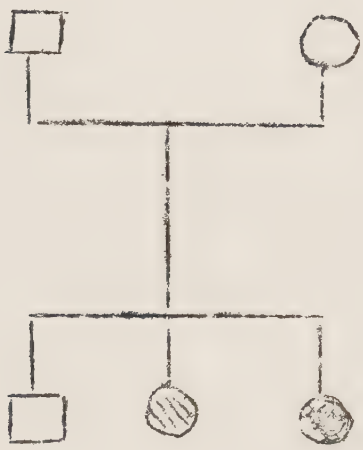
Observation de BLASER

Observation de
BRASFIELD

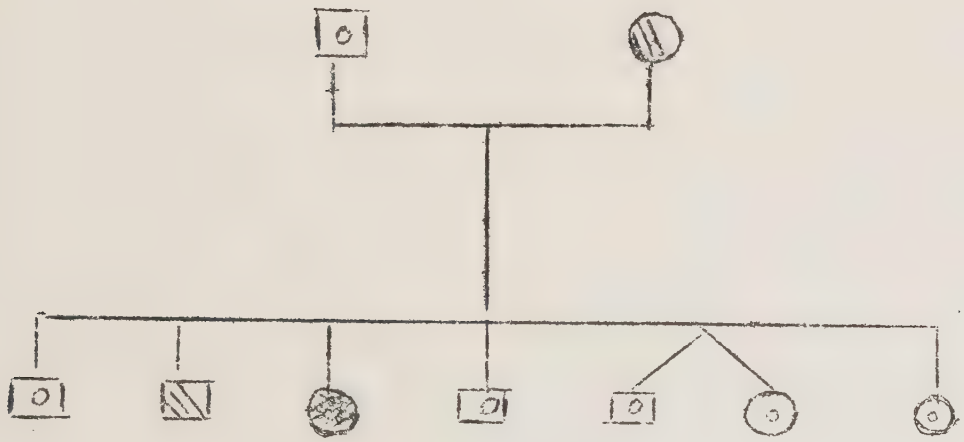
Observations de GASSER



cas n° 1



cas n° 2



Observation de SIJPERTERGN

P A T H O G E N I E

Comparaison avec les autres anémies hémolytiques.

Aucune des explications retenues jusqu'à présent dans les autres anémies hémolytiques congénitales ne peut être admise. Nous avons déjà vu dans l'étude clinique les différences qui séparent (MOTULSKY) les rates de la maladie de THOMPSON et celles de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD. Dans cette dernière, la rate gorgée de sang, est le siège principal de l'hémolyse; les sphérocytes gonflées par l'osmose et anormalement fragiles se trouvent captés par la rate et particulièrement exposés à l'action hémolytique des cellules réticulaires; c'est pourquoi la splénectomie diminue l'anémie tout en laissant subsister l'anomalie. Dans la maladie de THOMPSON, au contraire, l'absence de sphérocytes leur permet d'échapper à la séquestration splénique. Aussi, à l'examen anatomopathologique, les rates paraissent non congestionnées et la splénectomie est inefficace. Il est probable que l'hémolyse intéresse l'ensemble du système rético-endothélial et en particulier le foie, qu'on retrouve si souvent augmenté.

On ne retrouve pas non plus les anomalies considérables de la forme des hématies telles qu'elles sont décrites dans

l'elliptocytose, la thalassémie, la drépanocytose. Que ce soit par la mesure de la résistance de l'hémoglobine à la dénaturation alcaline ou (depuis sa découverte en 1949 par PAULING, ITANO, SINGER et WILLS) par l'électrophorèse, on ne peut pas mettre en évidence d'hémoglobine anormale. Dans les cas que nous avons recueillis, 11 fois le résultat a été négatif.

Bien entendu, la recherche des anticorps a été chaque fois négative, excepté le cas de SIJPERTERGN, où une fois le test de COOMBS a semblé faiblement positif, à tort, comme devaient le montrer des recherches ultérieures et un cas de KAPLAN où on peut douter du diagnostic.

Etude de la survie des hématies.

Il est cependant possible de supposer que dans la maladie de THOMPSON il existe une anomalie intrinsèque des érythrocytes dont certains signes sont témoins : ainsi, la macrocytose et les ponctuations basophiles des hématies. Cette anomalie cellulaire est démontrée par les expériences de transfusions croisées d'hématies, du sujet malade à un sujet sain. Ainsi, dans deux cas qu'il a observés, KRIVIT trouve une diminution considérable de la survie des hématies marquées au chrome radio-actif, la moitié étant détruite en 6 et 9 jours.

Inversement, on admet en général que des hématies normales transfusées au sujet malade ont une survie normale, ce qui exclut la présence d'un facteur d'hémolyse dans le sang. Nous reviendrons sur ce sujet.

On peut penser que cette anomalie constitutionnelle des érythrocytes, dont les expériences de survie ne sont que le témoin, est la résultante d'une anomalie biochimique dont la nature nous échappe encore; certaines expériences en démontrent la réalité.

Etude biochimique.

SELWIN et DACIE, chez des sujets normaux, et, chez des malades présentant différentes formes d'anémies hémolytiques, examinèrent le comportement des hématies à l'incubation à 37º, après 24 et 48 heures, avant et après addition de glucose. Ils étudièrent les changements de volume des cellules, leur taux de sodium et potassium, la résistance osmotique, la rapidité de l'autohémolyse.

Au cours de ces épreuves se produisaient des déplacements électrolytiques : le sodium entre dans les cellules tandis que le potassium en sort. Proportionnellement au changement de la somme de ces électrolytes, le volume des cellules augmente fortement pendant les premières 24 heures et diminue pendant les 24 heures suivantes.

Au bout de 24 heures, il n'y avait que 0,2 % et au maximum 0,5 % d'hématies hémolysées; après 48 heures, le taux était plus fort, de 1,5 à 3,5 %. Si l'on ajoute du glucose, les déplacements électrolytiques, les variations de volume, se font plus lentement. Dans ce cas l'autohémolyse était faible : après 48 heures, on ne trouvait que des taux moyens de 0,07 % et un taux maximum de 0,2 %. Les mêmes mesures étaient faites chez des patients qui présentaient une anémie hémolytique congénitale sans microsphérocytose. Chez deux d'entre eux, qui avaient une anémie légère, les variations de volume et des taux d'électrolytes étaient normales, ainsi que la rapidité de l'autohémolyse. Ces malades furent classés dans le type I.

Les perturbations étaient plus imprtantes chez deux autres malades qui constituèrent le type II. Ils souffraient d'anémie plus grave avec macrocytose. Les variations de taux d'électrolytes et du volume des cellules étaient normales chez un malade, anormales chez l'autre. Mais surtout l'autohémolyse

était fortement augmentée.

Dans les deux types, l'addition de glucose ne diminuait pas le taux de l'autohémolyse contrairement à ce qui était constaté chez des malades souffrant de sphérocytose héréditaire (voir tableau IX).

T A B L E A U I X

	Autohémolyse à 48 h.	Addition de glucose
Normal	0,4 à 3,5 %	inhibition marquée
Sphérocytose	nettement accrue	réduction de l'hémolyse
Maladie de THOMPSON		
Type I	normale	sans effet
Type II	accrue	sans effet

Comparaison de l'autohémolyse, avant et après addition de glucose chez des sujets normaux et chez des malades présentant soit une maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD soit une maladie de THOMPSON.

Il convient à notre sens, d'insister sur la valeur de cet examen :

1º- D'après DACIE nous aurions ainsi un test supplémentaire pour distinguer anémies hémolytiques congénitales avec et sans microsphérocytose.

2º- Au cours des enquêtes familiales, lorsque l'examen hématologique ne donne aucun résultat ce test peut, seul, révéler la tare. Il en était ainsi dans la famille étudiée par BRAFIELD et dans un cas de DACIE.

3º- Tous les cas d'anémie hémolytique non sphérocytaire ne seraient pas absolument identiques.

4º- On peut supposer que cette perturbation in vitro du métabolisme des hématies se retrouve également in vivo et que l'anomalie essentielle dans la maladie de THOMPSON est une perturbation enzymatique du métabolisme du glucose utilisé par les érythrocytes. Ainsi PRANKERD, par comparaison avec les intoxications à l'arseniate de sodium, pense qu'il s'agit d'une anomalie de la phosphorysation.

Il convient de souligner que ces examens de lautohémolyse n'ont été malheureusement que peu pratiqués. Dans les cas où ils l'ont été, les résultats de DACIE sont confirmés sauf pour le cas de HORSTALL où le glucose semble diminuer l'autohémolyse - (voir tableau X).

D'autres recherches ont été dirigées dans le sens de la biochimie. BEUTLER étudie le test du glutathion réduit. Il fait incuber pendant 2 heures in vitro des érythrocytes en présence de phényl-hydrazine et dose, avant et après incubation, le taux du glutathion réduit. Chez les sujets normaux, il trouve 50 à 60 mmg. pour 10 mml. Chez des sujets malades ce taux

T A B L E A U X

AUTHEMOLYSE EN %				
Auteurs	Sans glucose		Avec glucose	
SELWYN et DACIE	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.
Valeur moyenne normale	0,2	1,5	0	0,07
Normal:minimum,maximum	0 - 0,5	0,4-3,5	0	0 - 0,2
Type I : minimum	0	0,9	0,1	0,5
maximum	0,7	3,5	0,4	2,5
Type II:minimum	2,5	13	4,4	17
maximum	5,2	35	7,5	40
SMILEY (T.II ?)	8,5		aucun effet	
BLASER (T.I)	0,5	1		
HORSFALL (T.II ?)	4,4	9,7	1,9	
BRAFIELD (T.I 2 cas)	limites	supérieures de la normale		
(T.I 1 cas)		1,04	aucun effet aucun effet	
SIJPERTERGN (T.II)				
minimum	0,67	9,7	0,66	
maximum	0,97	11,3	1,22	6,8

Après avoir donné lex taux d'autohémolyse de sujets sains et de malades étudiés par SELWYN et DACIE, ce tableau indique les taux observés dans les observations plus récentes.

tombe à 10 ou 20 mg. Cette anomalie a été retrouvée dans des anémies hémolytiques, révélant des anomalies congénitales, mais ne se manifestant qu'à la suite d'absorption médicamenteuse (primaquine) et aurait été retrouvée dans quelques cas de maladie de THOMPSON. Cette baisse du glutathion réduit mettrait en évidence une déficience de glucose-6-phosphate-déhydrogénase.

Enfin par comparaison avec des hémoglobinopathies on a également étudié sur les érythrocytes frais le rapport des taux de potassium et de sodium qui s'est révélé normal (voir tableau XI).

T A B L E A U X I

Auteurs	Cas	Rapport K/Na
BEHRENDT	Normal	7,2 - 1
DACIE-SELWYN	Normal	10 - 1
SIJPERTERGN	Normal	8,9 - 1
iden	Thalàssémie mineure	3,5 - 1
iden	Hb. Thalàssémie	2,2 - 1
iden	mal.de Thompson	8,1 - 1

Comparaison des rapports K/Na dans des cas de thalassémie et un cas de maladie de THOMPSON (d'après SIJPERTERGN).

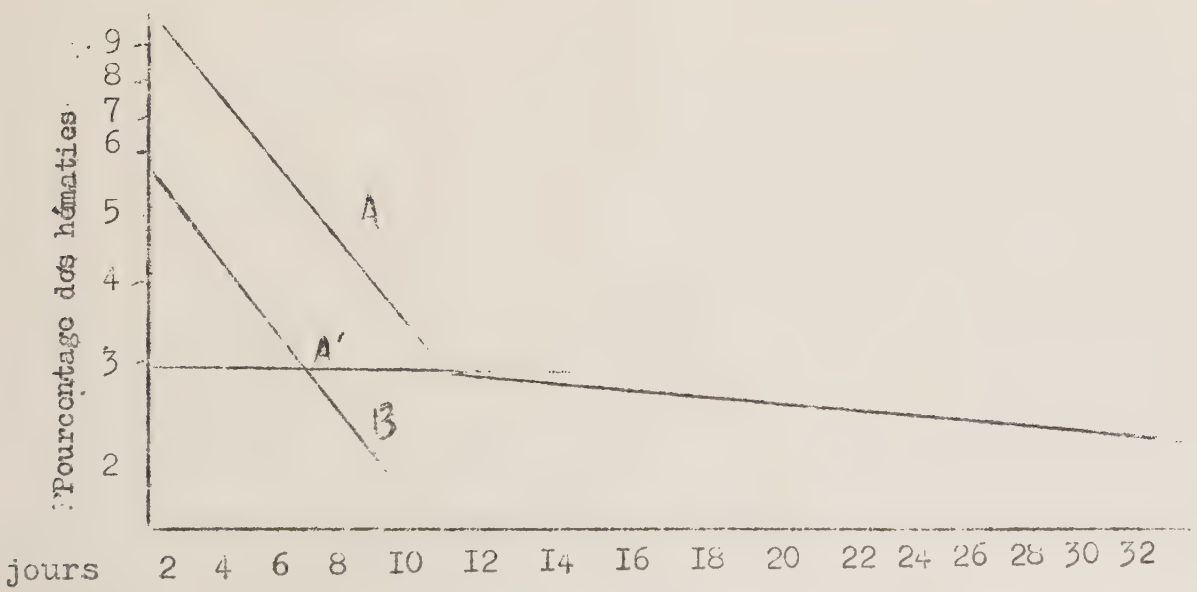
Nous voudrions maintenant revenir sur les études de survie des hématies et sur le rôle de la splénectomie.

1 - Etude de la survie des hématies.

GASSER, dans les deux cas qu'il a étudiés, après marquage des hématies au chrome radio actif, trouve des résultats très particuliers. En effet, au début, on assiste à une forte augmentation de la destruction des hématies, puis, dans une seconde phase de la courbe, les hématies ont une durée de vie normale. Et l'auteur évoque la possibilité d'une double population des érythrocytes.

Or, dans notre observation, la courbe de survie (Dr. MALASSENET, Mme COMBRISSON) montre le même phénomène (voir courbe tableau XII).

TABLEAU XII



Courbe de survie des hématies marquées au chrome radio actif chez Mme S.... (Dr. MALASSENET - Mme COMBRISSON)

En A, nous figurons la courbe en coordonnées, semi-logarithmiques, telle que nous pouvons la construire d'après l'expérimentation. Cette courbe peut se décomposer en deux nouvelles courbes: la première, B, montre que 70 % environ des érythrocytes sont anormaux et ont une demie vie de trois jours; la seconde A', montre que 30 % environ des érythrocytes sont indemnes et ont une durée de survie sensiblement normale. Là aussi on est porté à invoquer l'existence d'une double population.

2 - Rôle de la splénectomie.

Incontestablement, la splénectomie n'a dans aucun des cas décrits l'efficacité qu'on lui reconnait dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD. Dans un cas de DACIE et dans deux cas de CABANES on assiste même à des crises de déglobulisation après splénectomie, tandis que dans un cas de HADEN, les caractères hématologiques sont plus prononcés après splénectomie. Comme nous l'avons déjà vue, cette inefficacité de la splénectomie est un des caractères les plus importants, les plus constants, qui distinguent les maladies de MINKOWSKI-CHAUFFARD et de THOMPSON.

Cependant, et on peut en être d'autant plus surpris, de nombreux auteurs, signalent des améliorations de durée et d'importance variables après la splénectomie.

Déjà, des cas de KAPLAN, de LIPTON, semblèrent bénéficier de l'intervention. Il faut cependant signaler que, dans les cas de KAPLAN, la résistance osmotique des globules était diminuée.

Dans le cas de HORSFALL, le malade, qui avait fait un ictère à la naissance, fut splénectomisé à l'âge de 7 mois. Il resta en bonne santé apparente - sans examens de laboratoire - jusqu'à l'âge de 6 ans, où il fut hospitalisé avec une anémie

aplastique. Deux ans après son hospitalisation il restait toujours en bonne santé apparente.

Le premier enfant décrit par BRAFIELD dont l'état nécessitait de nombreuses transfusions fut splénectomisé à l'âge de 10 mois.

Comme le taux de l'hémoglobine continuait cependant à descendre, il reçut un traitement à la cortisone pendant 3 mois qui fit remonter le taux d'hémoglobine à 85 %. Il se maintint par la suite pendant 2 ans à 75 % sans nouvelle transfusion. Le frère fut splénectomisé à l'âge de 3 mois. Après l'opération le taux d'hémoglobine descendit jusqu'à 50 % . A ce moment se produisit une crise réticulocytaire qui fut suivie d'une augmentation à 70 % du taux de l'hémoglobine. L'hémoglobine resta ensuite à ce niveau sans transfusion. BRAFIELD pense que dans ces cas la splénectomie semble avoir eu un effet palliatif utile, sans cependant avoir mis fin au procéssus hémolytique.

Dans le deuxième cas de GASSER, l'enfant fut splénectomisé à l'âge de 12 mois. Cette intervention améliore l'état général sans changer les résultats des examens hématologiques. On essaye ensuite un traitement de longue durée à la cortisone. On constate alors un léger effet sur les examens hématologiques et une amélioration manifeste de l'état général. Par la suite, le taux d'hémoglobine se maintint à un niveau qui permettait une vie presque normale, sans transfusion.

Dans le cas de SIJPERTERGN, malgré un taux d'hémoglobine toujours bas après la splénectomie, les transfusions ne furent plus ensuite nécessaire qu'à l'occasion de maladies intercurrentes.

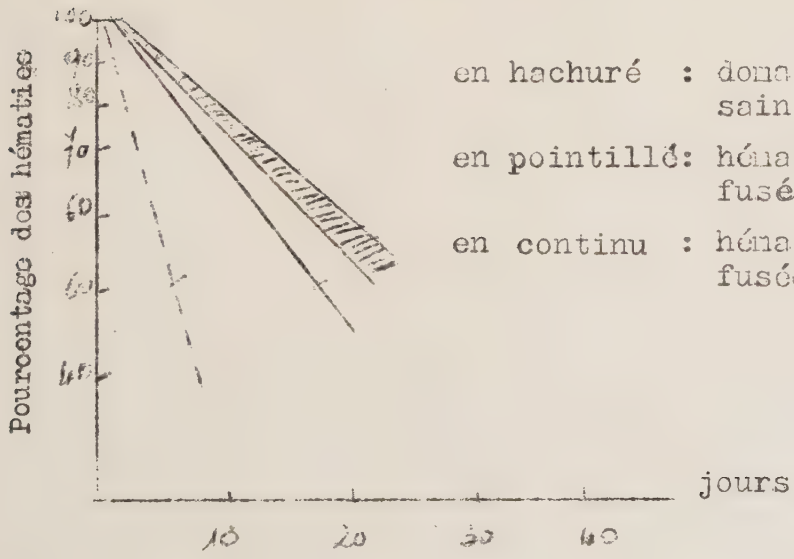
On peut donc se demander, devant la concordance de ces

observations s'il n'existe pas, en plus de la tare érythrocytaire, qui est la cause principale de l'hémolyse, un facteur modéré, d'origine splénique. Certaines expériences de survie des hématies apportent des arguments dans ce sens.

BLASER injecte des hématies de sujet sain à son malade. Il trouve une diminution de la durée de survie des hématies saines (50 % détruites en 27 jours) et en conclue qu'il existe sans doute un facteur plasmatique. Mais il ne pratique pas la splénectomie.

KRIVIT, dans ses deux cas, retrouve des résultats identiques. Si la durée de demie-vie des globules malades marqués au chrome radio-actif, injectés à des sujets sains, est nettement diminuée -(6 et 9 jours), à plusieurs examens il constatait que les érythrocytes de sujets sains injectés aux sujets malades avaient une durée de vie toujours inférieure aux plus basses des valeurs normales (voir courbe tableau XIII).

T A B L E A U X I I I



en hachuré : domaine normal, sujet sain.

en pointillé: hématies malades transfusés au sujet sain.

en continu : hématies saines transfusées au sujet malade.

Courbe de survie des hématies chez un patient de KRIVIT.

Sa conclusion est identique à celle de BLASER. Sur cette constatation, il fut conduit à intervenir une seconde fois dans son deuxième cas et constata en effet le développement d'une grosse rate accessoire. Il y eut ensuite une légère amélioration.

SMILEY retrouve ces mêmes phénomènes et va encore plus loin dans la démonstration, comparant les résultats hématologiques d'un de ses malades avant et après splénectomie, il trouve:

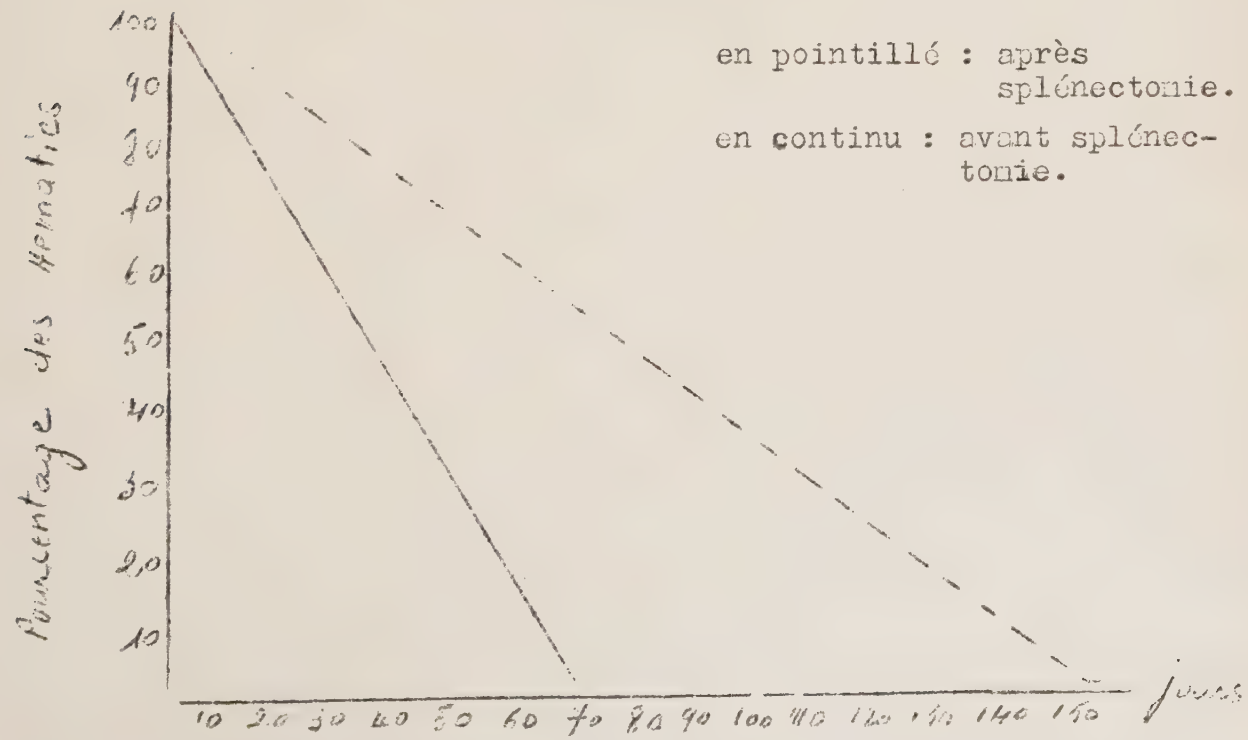
-la disparition de l'érythroblastose périphérique qui variait antérieurement de 3 à 16 %;

- la diminution de l'érythroblastose médulaire de 78 à à 43 %;

- la diminution du taux de l'urobilinogène fécal qui passe de 728 mg. pour 100 gr. de selles, à 138 mg (valeurs moyennes);

- enfin les transfusions ne sont plus nécessaires.

T A B L E A U X I V



Survie de cellules normales chez un patient de MILLEY

Mais l'examen le plus démonstratif est représenté par l'étude de survie d'érythrocytes d'un sujet sain injectées au sujet malade, avant et après splénectomie. La durée de demi-vie des hématies auparavant de 32 jours, revient alors à la normale. (voir courbe tableau XIV).

Ce facteur extra-érythrocytaire peut s'expliquer à la suite des constatations de LICHTMAN et SMITH. Ceux-ci démontrèrent que l'hémolyse continue dans la thalassémie majeure finissait par produire une anomalie hypersplénique qui contribue au procéssus hémolytique.

T R A I T E M E N T

Il faut bien reconnaître que la thérapeutique n'a pas grand effet sur ce type d'anémie hémolytique.

Traitements préventifs.

Les mariages consanguins devront être déconseillés dans ces familles, soit que l'on admette les possibilités de transmission récessive, soit que l'on admette que les formes graves peuvent être dues à un état homozygote.

L'usage des antibiotiques chez les enfants sera systématique lors des infections intercurrentes, celles-ci entrainant des baisses importantes du taux d'hémoglobine.

Traitement substitutif.

C'est essentiellement la transfusion, car ce type d'anémie résiste à toutes les thérapeutiques habituelles. Etant donné le nombre de transfusions on peut craindre l'apparition d'hémosidérose.

Traitements à visée étiologique.

Dans certaines observations on signale une amélioration

par les traitements cortisoniques. Celui-ci agirait peut être sur le facteur extra érythrocytaire. Il semble que dans les cas où il a été totalement inefficace, le traitement ait été trop court.

La splénectomie a été pratiquée dans de nombreux cas et souvent à la suite d'une erreur de diagnostic. Son effet semble présenter surtout un intérêt théorique. Peut être mériterait-elle d'être tentée, en connaissance de cause dans les cas où l'on trouverait des signes atypiques (diminution de la résistance globulaire par exemple) et surtout dans les cas où les expériences de transfusions croisées, montrant la diminution de survie d'hématies saines, prouveraient la présence de facteurs extra érythrocytaires.

Traitement des complications.

Les manifestations lithiasiques vésiculaires, quand elles existent, recevront la sanction chirurgicale nécessaire. Il ne semble pas qu'il y ait lieu d'intervenir en deux temps, comme le propose CACHERA dans les lithiases de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, étant donné que la splénectomie n'a que peu d'effet sur l'hémolyse dans la maladie de THOMPSON.

L'apparition d'une lithiase cholédocienne force à intervenir après large couverture antibiotique et correction de l'anémie.

C O N C L U S I O N

Depuis 20 ans on a isolé parmi les anémies congénitales hémolytiques, une forme peu souvent rencontrée jusqu'ici; celle-ci se distingue d'abord par des signes cliniques qui sont surtout négatifs :

1º- la résistance globulaire normale;

2º- l'absence de sphérocytose;

3º- l'inefficacité de la splénectomie.

On connait maintenant d'autres critères.

La survie des hématies marquées.

L'étude de l'autohémolyse avant et après addition de glucose. Ce dernier examen surtout, met sur la voie de la connaissance du trouble métabolique des hématies qui doit être la cause de l'hémolyse constatée Cependant, ce mécanisme est encore inconnu. De même, si la transmission familiale ne peut être discutée, son mode exact n'est pas encore pleinement élucidé dans tous les cas. Il faut remarquer que l'étude de cette affection n'est pas facile. D'une part le nombre de cas est encore faible; d'autre part, les examens complémentaires nécessaires longs et

minutieux, demandent - surtout pour l'étude familiale - une coopération qu'on ne peut toujours obtenir.

Il est probable que des études familiales employant des techniques très poussées (survie des hématies, autohémolyse, dosage du glutathion réduit) pourraient élucider le mécanisme de la transmission. Il est possible aussi que l'utilisation plus fréquente de ces techniques permettent plus souvent l'identification de tels cas. Ainsi sur des bases statistiques plus larges, leur connaissance en serait-elle grandement améliorée.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur M. LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

BENHAMOU E. Les aspects cliniques, hématologiques et thérapeutiques des anémies hémolytiques génotypiques à l'exclusion de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD. Revue du praticien 8 (I) 1958 - p. 25-28.

BERARD , MALLET-GUY, CLEVEL : Ictère hémolytique et lithiase pigmentaire. Lyon Chirurgical 1928 25 p.759.

BEUTLER E. : the hemolytic effect primaquine and related compounds : a.review. Blood 1959 14 p.103.

BLASER E., CRETIN P., STAMPFLI K. : über atypische kongenitale hemolytische anamien. Acta Henalotogica Bâle 1956 16 (6) p. 407-10.

BRAFIELD A.J., REEF I. : Atypical congenital haemolytic anaemie Archives of Disease in Childhood. Londres 1957 32 (162) p. 93-98

BRUTON O.C., CROSBY W.H., MOTULSKY A.G. : Hereditary non spherocytic hemolytic anemia presenting as hemolytic disease of the newborn infant. Pediatrics (13) 1, 1954 p. 41-43.

CABANES J.: Contribution à l'étude des anémies hémolytiques constitutionnelles sans microsphérocytose. Thèse Paris 1956.

CACHERA R., PIGNET : Les manifestations hépato-vésiculaires au cours de l'ictère hémolytique congénital. Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition. 1949 38 p.1.

CAZAL P. : Erythrocytes et erythropathies. Paris 1957.

CROSBY W.H. Hereditary non spherocytic hemolytic anemia Blood 1950 5 p. 233.

CROSBY W.H., AKEROID S.H. : thelimit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia. American Journal of Medicin 1952 13 p. 273.

DACIE W.H. : Practical Haematology 1950.

DACIE J.V. : the hemolytic anaemias Londres 1954.

DACIE J.V., MOLLISSON P.L., RICHARDSON N., SELWYN J.G., SHAPIRO L. : Atypical congenital haemolytic anaemia. Quart. J. Med. N.S. 1953 - 22 p. 79.

DAMESHK W., BLOOM M.L.I. : the events in the haemolytic crisis of hereditary spherocytosis with special reference to the reticulopenia, panoytopenia and an abnormal splenic mechanism. Blood 1948 3 p. 1381.

DEBRE R., LAMY M., SEE G., Mme SCHRAMECK : la maladie hémolytique familiale. SOCIETE MEDICALE des Hôpitaux de Paris 1936 nº 17.

DEBRE R., LAMY M., SEE G., Mme SCHRAMECK : la maladie hémolytique. Annales de médecine T. XL, nº 3 1936.

FEINBERG A.G., WATSON J. : non spherocytic hemolytic anaemia with basophilic stippling. Report of a case in Negro. Blood 1951 6 p. 357.

GASSER C. : Erythroblastopénie aigüe dans les anémies hémolytiques 1950 Sang 21 p. 237.

GASSER C. : atypische konstitutionnelle nicht sphärocytäre hemolytisch anämie. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1958 88 (41) p. 1014-8

GOUTTAS A., FESSAS Ph. TSEURENIS H., XEFTERI E. : description d'une nouvelle variété d'anémie hémolytique congénitale. Sang 1955 26 p. 911.

HADEN R.L. : a new type of hereditary hemolytic jaundice without spherocytosis. AMERICAN Journal of MED. Science 1947 214 p. 255

HOLLIDAY T.D.S. : familial non spherocytic hemolytic anaemia J. Clin. Path. 1953 6 p. 219.

HORSFALL W.R. : a case of congenital non spherocytic, hemolytic anaemia presenting an aplastic crisis. Medical Journal of Australia, Sidney 43 vol 2 (9) 1956 p.340-342.

JONSON, ZEKTERSTROM : atypical congenital hemolytic anemie in early infancy. ACTA Pediatrica, Stockolm 1954 43 (6) p. 558-68.

KAHLER H.J., SUNDERMANN A., SCHUBOTHE H. : Atypische korpuskülare nicht - spherocytäre hämolytische Anämien. Folia Hematologica. Francfort sur le Mein 1958 2 (1) p. 17-27.

KAPLAN E., ZUELZER W.W. : Familial non spherocytic hemolytic anemia. Blood 1950 5 p. 811.

KAPLAN E. : Erythrocytes survival studies in childhood: I : methodes and general observations. III : unusual familial, hemolytic anemia associated with intrinsic erythrocyte abnormality. J. Lab. Clin. MED. 1950 36 p. 511.

KRIVIT W., SMITH R.T., MARVIN J.F., READ R., GOOD R.A. : congenital non spherocytic hemolytic anemia. Two non familial cases with red cell survival studies. J. of Pediatrics St-Louis 1956 49 p. 245.

LAMY M. : Précis de génétique médicale. Paris 1952.

LAMY M., JAMMET M.L., AUSSANAIRE M., BOURNIQUE R. : maladie hémolytique et crâne en tour. Archives Françaises de pédiâtrie 1950 VII 151-153.

LEVY : Observation d'une lithiase cholédocienne au cours d'une anémie congénitale hémolytique sans microsphérocytose. Communication orale : 7 Mai 1960.

LICHTMANN H.C., WATSON J., FELDMANN F., GINSBERG V., ROBINSON J.: Studies in thalassemia major with an associated acquired hemolytic anemia. J. Clin. Invest. 1953 32 p. 1229.

LIPTON E.L., GROSSMAN H.J., RICHARDSON J.B. : chronic familial non sphérocytic hemolytic anemia. Pediatrics 1953 12 p. 384

MOTULSKY A.G., BRUTON O.C., : Hereditary non sphérocytic hemolytic disease. Journal Clin.Invest. 1953 32 (6) p.591.

MOTULSKY A.G., CROSBY W.H., RAPPAPORT H. : Hereditary non spherocytic hemolytic disease. A studie of a singular hemolytic syndrome. Blood 1954 9 p. 749.

NELSON : atypic congenital hemolytic anemie. Arc. disease in Childhood. 1954 29 p. 457-64.

OWREN P.A. Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of the hemolytic crisis. Blood 1948 3 p. 231.

PATEL, FEHRATE, LEDAIN : côté chirurgical de la question des associations hépatites ou lithiase biliaire et maladies hémolytiques. Journal de Chirurgie 1958 76 1 p. 49-56.

PRANKERD T.A.J. : Red cell structure and metabolisme in hemolytic anaemie. British Medical Bulletin 1959 vol. 15 nº 1.

PRANKERD T.A.J. : Inborn errors of metabolisme in red cells of congenital hemolytic anemias. American Journal of Medecine 1957 76 1 p. 49-56.

READ R. : Radioactive chromium studies using ascorbic acid technic New England J.Med. 1954 250 p. 1021.

SCHUBOTHE H. : Schweizerische Medizinische Wochenschrift Bâle 1958 88 (41) p. 1018 (in GASSER, ... op.cit.).

SELWYN J.G., DACIE J.V.: Autohemolysis and other changes resulting from the incubation in vitro of red cells from patients with congenital hemolytic anemia. Blood 1954 9 p. 414.

SIJPERTERGN K.J.A. : Die congenitaleniet spherocytaire hemolytische anemie. Maandschrift voor Kindergeneeskunde, Leiden 1958 26 (10) p. 335-49.

SIJPERTERGN K.J.A. : Einige vormen von erfeligke niet spherocytaire anemie bij Kindern. Thèse Groningen 1958.

SINGER K., MOTULSKY A.G., WILE S.A. : Aplastic crisis in sickle cell anemia. Journal Lab.and Clin. Med. 1950 35 p. 721.

SLAMA R. : Les anénies hémolytiques congénitales. France Médicale 1957 20 (3).

SMILEY R.K., DEMPSEY .H., VILLENEUVE P., CAMPBELL J.S.,: Atypical familial hemolytic anemia. Blood 1956 11 p. 324.

SMITH C.H. , SCHULMAN I., ANDO E.R., STERN G. : Studies in mediterranean anemia. Blood 1955 10 p.582.

THOMPSON W.P. : Hemolytic jaundice 1939 BULL N.Y. Acad. Med. 15 p. 177.

VIDAL G. : Contribution à l'étude des anémies hémolytiques congénitales non spherocytaires. Thèse Paris 1952.

WIDAL F., ABRAMI P., BRULE M. : les ictères d'origine hemolytique. Archives des naladies du coeur et des vaisseaux. 1908 193 231.

WINTROBE M.M. : Reticulocytosis and pernicious anemia. J. CLIN. Invest. 1934 13 p. 669.

YOUNG L.E., IZZO M.S.: Studies on spontaneous in vitro autohemolysis in hemolytic disorders. Blood 1956 II (II) p. 977 - 997 .

-oOo-

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-Ve
Téléphone : ODÉon 58-90